

BA



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Numéro de publication : **0 506 532 A1**

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

㉑ Numéro de dépôt : **92400764.4**

㉓ Int. Cl.⁵ : **C07D 209/14, C07D 209/08,
C07D 209/16, C07D 401/12,
C07D 401/06, A61K 31/40**

㉔ Priorité : **26.03.91 FR 9103618**

㉕ Inventeur : Festal, Didier
Pins 5- Charière Blanche
F-69130 Ecully (FR)
Inventeur : Descours, Denis
65, rue Anatole France
F-69100 Villeurbanne (FR)
Inventeur : Bellemain, Robert
49, rue Saint Maximin
F-69003 Lyon (FR)
Inventeur : Decerprit, Jacques
83, Chemin de Sermenaz
F-01700 Neyron (FR)

㉖ Date de publication de la demande :
30.09.92 Bulletin 92/40

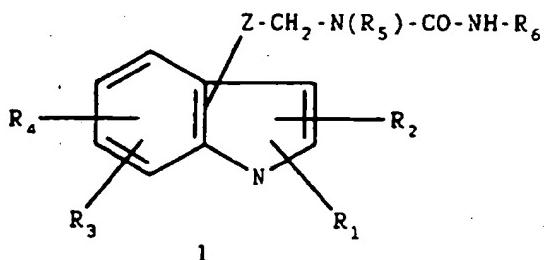
㉗ Mandataire : Le Guen, Gérard et al
CABINET LAVOIX 2, place d'Estienne d'Orves
F-75441 Paris Cedex 09 (FR)

㉘ Etats contractants désignés :
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT
SE**

㉙ Demandeur : **LIPHA, LYONNAISE
INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE
34, rue Saint Romain Boîte Postale 8481
F-69008 Lyon (FR)**

㉚ Nouveaux dérivés de l'indole, procédé de préparation et médicaments les contenant.

㉛ L'invention concerne des dérivés de l'indole de formule 1,



dans laquelle,

R₁ et R₂ représentent H, alkyle, alcényle, cycloalkyle, N-alkylamino- ou N,N-dialkylaminoalkyle, benzyle, pyridylméthyle ou phényle éventuellement substitués,

R₃ et R₄ représentent H, halogène, alkyle, alkoxy, alkylthio, CF₃, NO₂, N-alkylamino ou N,N-dialkylamino, benzyle ou phényle éventuellement substitués,

R₅ représente H, alkyle, cycloalkyle ou benzyle éventuellement substitué,

R₆ désigne un radical alkyle, phényle ou hétérocyclyle éventuellement substitué,

Z désigne les biradicaux : -(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p, -CH=CH-C(R₇R₈)- dans lesquels n=0-2, p=0-2 et n+p≤2, R₇ et R₈ représentent H, alkyle, alcényle, cycloalkyle, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-alkylamino- ou N,N-dialkylaminoalkyle, benzyle ou phényle le cas échéant substitués, ou forment ensemble des chaînes polyméthylène ou oxa-, thia- ou azapolyméthylène,

ainsi que leurs formes tautomères, leurs procédés de préparation et application comme médicaments hypolipidémiants, anti-athéromateux et anti-diabétiques.

EP 0 506 532 A1

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'indole, les procédés de préparation de ces composés, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicaments notamment dans le traitement des hyperlipidémies et de l'athérosclérose.

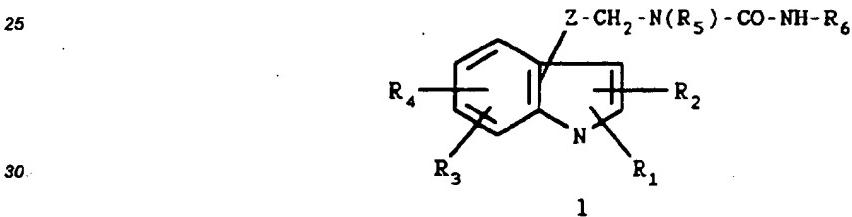
On sait que les dépôts lipidiques, notamment les dépôts de cholestérol dans les vaisseaux sont à l'origine de la formation de plaques d'athérome qui sont la cause de maladies cardiovasculaires variées; plus précisément l'athérome est une forme d'athérosclérose caractérisée par une accumulation excessive de lipides en particulier d'esters du cholestérol dans la paroi des vaisseaux; on a récemment trouvé qu'une enzyme, l'Acyl Coenzyme A: Cholestéryl Acyl Transférase (A.C.A.T.) était responsable de l'estérification du cholestérol, et on a mis en évidence une corrélation entre l'augmentation de l'activité de cette enzyme et l'accumulation d'esters du cholestérol dans la paroi vasculaire; on sait aussi que le cholestérol alimentaire est absorbé sous forme libre puis est estérifié par l'A.C.A.T. intestinale pour être libéré dans la circulation sanguine sous forme de VLDL et/ou de chylomicrons.

On a cherché à mettre au point des produits inhibiteurs de l'A.C.A.T., capables d'empêcher l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et biliaire et de s'opposer aux dépôts d'esters du cholestérol dans la paroi des vaisseaux.

Cette recherche d'inhibiteurs de l'A.C.A.T. a conduit les inventeurs à élaborer une nouvelle famille de dérivés de l'indole et à trouver que ces produits, de manière inattendue, manifestent une puissante activité inhibitrice de l'A.C.A.T. vasculaire associée à un effet anti-hyperlipidémiant intense sur différentes espèces animales.

Ces propriétés des composés de l'invention les rendent particulièrement utiles notamment pour le traitement des hyperlipidémies et de l'athérosclérose.

L'invention concerne plus particulièrement les composés de formule 1,



dans laquelle,

35 R_1 et R_2 qui peuvent être situés en position -1, -2 ou -3 du cycle de l'indole, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire de 1 à 12 atomes de carbone ou ramifié de 3 à 5 atomes de carbone, des radicaux alcényle, cycloalkyle, N-alkylaminoalkyl - ou N,N-dialkylaminoalkyle, ou l'un des substituants R_1 ou R_2 représente un radical pyridyl-2 (-3 ou -4)-méthyle et l'autre un atome d'hydrogène, étant entendu que lorsque l'atome d'azote du cycle indolique n'est substitué par aucun des groupes R_1 , R_2 ou $-Z\text{-CH}_2\text{N}(\text{R}_5)\text{CONHR}_6$, il est substitué par un atome d'hydrogène.

40 R_3 et R_4 qui peuvent être situés en position -4, -5, -6 ou -7 du cycle de l'indole, représentent indépendamment des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle, alkoxy ou alkylthio, ou l'un des substituants R_3 ou R_4 désigne un atome d'hydrogène et l'autre des radicaux trifluorométhyle, nitro, N-alkylamino ou N,N-dialkylamino.

45 ou trois des substituants R_1 , R_2 , R_3 ou R_4 ont les significations qui viennent d'être définies et le quatrième représente un radical de formule 2,

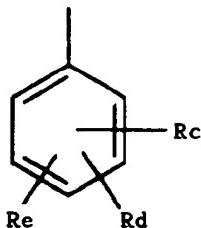


dans laquelle,

m peut prendre les valeurs 0,1 ou 2 et les substituants Ra et Rb désignent indépendamment des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle, alkoxy ou alkylthio,

R₅ désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire de 1 à 12 atomes de carbone ou ramifié de 3 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ou un radical de formule 2, dans laquelle m a la valeur 1 et Ra et Rb ont les significations définies précédemment,

R₆ désigne un radical alkyle ou un radical de formule 3.



3

dans laquelle,

Rc, Rd et Re désignent indépendamment des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle, alkoxy ou alkylthio, ou deux des substituants Rc, Rd et Re peuvent avoir les significations qui viennent d'être définies et le troisième représente un radical trifluorométhyle,

R₆ peut aussi désigner les radicaux naphtyl-1 ou -2 ou un radical hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons et à un ou deux hétéroatomes, éventuellement fusionné avec un cycle benzénique et le cas échéant substitués par un à trois atomes d'halogène ou radicaux alkyle ou alkoxy,

Z, qui peut être relié aux sommets -1, -2, -3, -4, -5, -6 ou -7 du cycle de l'indole, désigne les biradicaux de formules: -(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p-, ou -CH=CH-C(R₇R₈)-, dans lesquelles, n et p désignent deux nombres entiers pouvant prendre les valeurs 0, 1 et 2 à condition que leur somme (n+p) soit inférieure ou égale à 2,

R₇ et R₈ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire de 1 à 12 atomes de carbone ou ramifié de 3 à 5 atomes de carbone, des radicaux alcényle, cycloalkyle, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-alkylaminoalkyle ou N,N-dialkylaminoalkyle ou un groupe de formule 2, dans laquelle m peut prendre les valeurs 0 ou 1 et Ra et Rb ont les significations déjà définies,

R₇ et R₈ peuvent aussi former ensemble une chaîne polyméthylène: -(CH₂)_q- dans laquelle q peut prendre les valeurs 3 à 8 et susceptible le cas échéant, lorsque q est supérieur ou égal à 5, de contenir une double liaison,

R₇ et R₈ peuvent aussi former entre eux les chaînes: -CH₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -CH₂-N(R₉)-(CH₂)₂- ou -(CH₂)₂-N(R₉)-(CH₂)₂-.

R₆, R₇ et R₈ peuvent aussi, lorsqu'ils représentent des radicaux cycloalkyle, contenir une double liaison, R₉ représente un radical alkyle.

Suivant une forme préférée de l'invention, celle-ci a pour objet les composés de formule 1, dans laquelle, R₁ et R₂ représentent des atomes d'hydrogène, des radicaux alkyle, N-alkylaminoalkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, R₃ et R₄ représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle ou alkoxy, R₅ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou un groupe de formule 2 dans laquelle m=1 et R₆ désigne un radical de formule 3.

Par le terme "alkyle" on entend un enchaînement hydrocarboné, sauf précisions contraires, saturé, linéaire ou ramifié, dérivé de l'alcane correspondant par suppression d'un atome d'hydrogène et comprenant plus particulièrement 1 à 5 atomes de carbone comme par exemple: méthyle, éthyle, n.propyle, n.butyle, isopropyle, tertiotbutyle ou diméthyl-2,2-propyle.

Le terme "alcényle" caractérisé un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, comprenant plus particulièrement de 3 à 6 atomes de carbone et contenant une double liaison, comme par exemple: allyle, butén-3-yile, méthyl-2-prop-2-ényle.

Par le terme "halogène" on entend plus précisément le brome, le chlore ou le fluor.

Par "alkoxy" ou "alkylthio" on entend un enchaînement alkyle tel que défini ci-dessus lié à la molécule parent par un atome d'oxygène ou de soufre comme par exemple: méthoxy, éthoxy, n.propoxy, isopropoxy, n.butoxy, tertbutyloxy, méthylthio, éthylthio, n.propylthio ou isopropylthio.

Les termes "N-alkylamino" respectivement "N,N-dialkylamino" désignent un atome d'azote substitué par un atome d'hydrogène et un radical alkyle respectivement par deux radicaux alkyle et dont la valence libre réa-

lise la liaison avec la molécule parent.

Par le terme "N-alkylaminoalkyle", respectivement N,N-dialkylaminoalkyle", on entend un radical alkyle tel que défini ci-dessus et substitué en position oméga par un radical N-alkylamino respectivement N,N-dialkylamino.

5 Le terme "cycloalkyle" caractérisé un enchaînement hydrocarboné saturé, cyclique, dérivé d'un cyclane tel que le cyclopropane, le cyclopentane, le cyclohexane, le cycloheptane ou le cyclooctane, par suppression d'un atome d'hydrogène.

10 Par "radical hétérocycle à 5 ou 6 chaînons et à 1 ou 2 hétéroatomes", on entend un radical dérivé, par suppression d'un atome d'hydrogène, d'un cycle à 5 ou 6 chaînons et contenant un ou deux hétéroéléments choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote comme par exemple les cycles thiophène, furane, pyrrole, pyridine, thiazole, isothiazole, oxazole, isoxazole, imidazole, pyrimidine ou pyrazine, notamment les radicaux thiényl- ou furyl-2 ou -3, pyrrolyl-1, oxazolyl-, thiazolyl- ou imidazolyl-2, -4 ou -5, isoxazolyl- ou isothiazolyl-3, -4 ou -5, pyridyl-2, -3 ou -4, pyrimidinyl-2 ou pyrazinyl-2 ou -3; on entend par "éventuellement fusionné avec un cycle benzénique" les radicaux dérivés, par suppression d'un atome d'hydrogène, des bicycles résultant de la fusion 15 des hétérocycles sus-nommés avec le benzène tels que les cycles benzothiophène, benzofurane, indole, benzimidazole, quinoléine, isoquinoléine, quinoxaline ou quinazoline, en particulier les radicaux benzo(b)thiényl- ou benzo(b)furyl-5 ou -6, indolyl-2, -3, -5 ou -6, benzimidazolyl-2, -5 ou -6, quinolyl-2, -3, -4, -5, -6 ou -7, isoquinolyl-1, -3, -4, -6 ou -7, quinoxalyl-2, -3, -6 ou -7 ou quinazolyl-2, -4, -6 ou -7.

20 Les composés de formule 1 peuvent renfermer un ou plusieurs centres d'asymétrie, notamment lorsque les substituants R₇ et R₈ sont différents, ce qui génère des diastéréoisomères, énantiomères et racémiques qui font également partie de l'invention.

Il entre dans la compétence normale du spécialiste d'isoler ou de synthétiser une forme optiquement active d'un composé de formule 1, par exemple par dédoublement d'un racémique ou par synthèse au départ d'un composé optiquement actif et de déterminer les propriétés biologiques des isomères ainsi isolés suivant les expérimentations décrites ci-après.

25 Les mélanges de stéréoisomères peuvent être séparés par les méthodes usuelles à celui des stades qui est le plus approprié; par méthodes usuelles, on entend l'ensemble des procédés familiers au spécialiste comme par exemple la cristallisation, la chromatographie ou la formation de combinaisons avec des composés optiquement actifs.

30 Les composés de formule 1 peuvent exister sous une ou plusieurs formes tautomères qui font aussi partie de l'invention.

Comme composés spécifiques de l'invention on peut citer, à titre d'exemple uniquement, les composés suivants dont les formules développées figurent à la fin de la description.

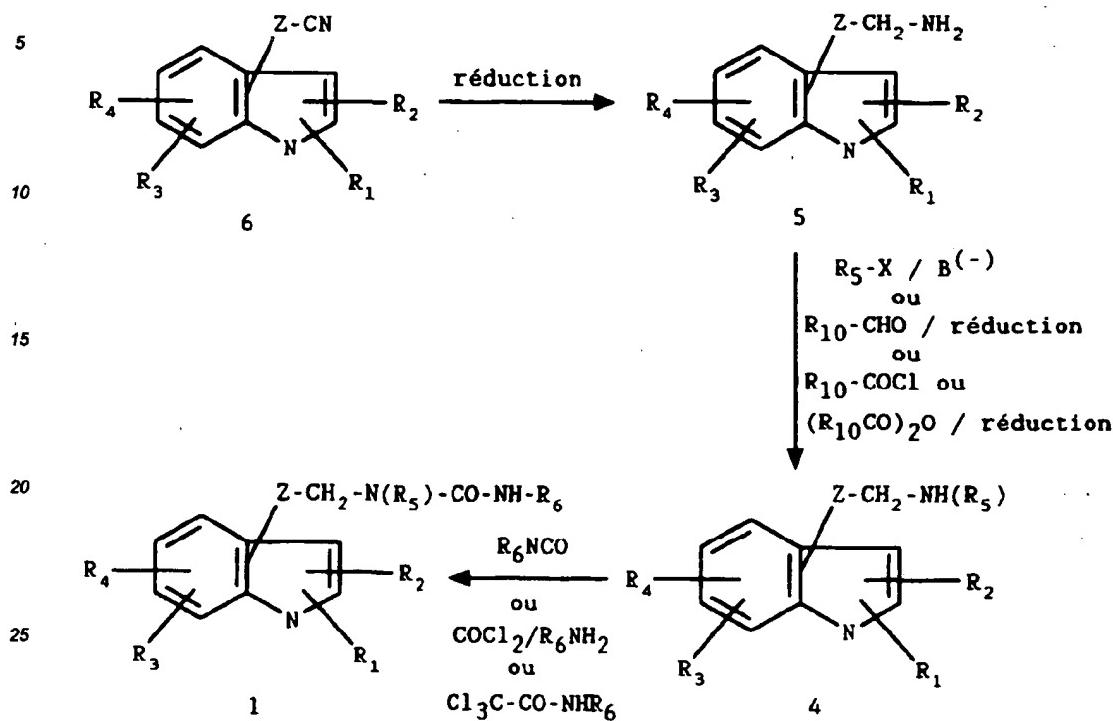
- . Composé n°1: N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- 35 . Composé n°2: N1-[(Indolyl-1)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée.
- . Composé n°3:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentyl]-3-propyl]urée.
- . Composé n°4:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentyl]-2-éthyl]urée.
- . Composé n°5:N1-Benzyl-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°6:N1-[(Méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-phényl urée.
- 40 . Composé n°7:N1-[(Indolyl-3)-2-éthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée.
- . Composé n°8: N1-(Difluoro-2,4-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°9: N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[méthyl-3-(méthyl-1-indolyl-3)-2-butyl]urée.
- . Composé n°10: N1-tert.Butyl-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- 45 . Composé n°11:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-propyl]urée.
- . Composé n°12: N1-[(Benzyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée.
- . Composé n°13:N1-[(Ethyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée.
- . Composé n°14::N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-butyl]urée.
- 50 . Composé n°15:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(diméthyl-1,5-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°16:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclohexylméthyl]urée.
- . Composé n°17: N1-[Ethyl-2-(méthyl-1-indolyl-3)-2-butyl]N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée.
- . Composé n°18:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[méthyl-2-(méthyl-1-indolyl-3)-2-propyl]urée.
- . Composé n°19: N1-[(Isopropyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée.
- . Composé n°20:N1-[(Allyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée.
- . Composé n°21:N2-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-phényl-2-éthyl]urée.
- 55 . Composé n°22: N1-[Allyl-2-(méthyl-1-indolyl-3)-2-pentén-4-yl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée.
- . Composé n°23:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(phényl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°24:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclobutylméthyl]urée.
- . Composé n°25:N1-[Butyl-2-(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée.

- . Composé n°26:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-pentén-4-yl]urée.
- . Composé n°27: N1-[(Heptyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée.
- . Composé n°28:N1[(Butyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl])-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée.
- . Composé n°29:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]urée.
- 5 . Composé n°30:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-nonyl]urée.
- . Composé n°31: N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(diméthyl-4,4-(méthyl-1-indolyl-3)-2-pentyl]urée.
- . Composé n°32:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-phényl-3-propyl]urée.
- . Composé n°33:N1-(Dichloro-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- 10 . Composé n°34:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cycloheptylméthyl]urée.
- . Composé n°35:N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-4-tétrahydronaphthalen-4-méthyl]urée.
- . Composé n°36:N1-(Diéthyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°37: N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(diméthylamino-2-éthyl)-1-indolyl-3]-1-cyclopentylméthyl]urée.
- 15 . Composé n°38: N1-[(Fluoro-4-benzyl)-1-indolyl-3]-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée.
- . Composé n°39: N1-(Triméthoxy-2,4,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°40:N1-(Diméthoxy-4,6-pyrimidinyl-5)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°41: N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthoxy-5-méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°42: N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-(diméthylamino-4-(méthyl-1-indolyl-3)-2-butyl]urée.
- 20 . Composé n°43: N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[méthyl-5-(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexén-4-yl]urée.
- . Composé n°44:N1-(Diisopropanoxy-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°45 : N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(pyridyl-3-méthyl)-1-indolyl-3]-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°46 : N1-Benzyl-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diméthyl-2,6-phényl)urée.
- . Composé n°47 : N1-Benzyl-N2-(dichloro-2,6-phényl)-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°48 : N1-Benzyl-N2-(difluoro-2,4-phényl)-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- 25 . Composé n°49 : N2-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N1-méthyl-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°50 : N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(diméthyl-1,2-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°51 : N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-phényl-2-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°52 : N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(diméthyl-1,3-indolyl-2)-1-cyclopentylméthyl]urée.
- . Composé n°53 : (-)-N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]urée.
- 30 . Composé n°54 : (+)-N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]urée.

L'invention concerne aussi les procédés de préparation des composés de formule 1, caractérisés en ce qu'ils comportent au moins comme l'illustre le schéma 1 ci-après,

- a) la réduction d'un nitrile de formule générale 6, dans laquelle Z, R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations générales ou particulières déjà définies, Z peut également représenter un radical -C(R₇R₈)-CH=CH-,
- 35 b) la réaction d'une amine de formule générale 5 dans laquelle Z, R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations générales ou particulières déjà définies avec un composé halogéné de formule R₅-X dans laquelle X désigne un atome de brome, de chlore ou d'iode et R₅ a les significations générales ou particulières déjà indiquées, ou bien avec un aldéhyde de formule R₁₀-CHO ou un chlorure ou un anhydride d'acide respectivement de formules R₁₀-COCl ou (R₁₀-CO)₂O dans lesquelles R₁₀ représente un radical alkyle contenant éventuellement une double liaison ou un radical de formule 2 précédemment définie dans laquelle m est égal à 0 et Ra et Rb ont les significations générales ou particulières déjà définies, suivie de la réduction de l'imine ou de l'amide correspondant ainsi obtenu,
- 40 c) la réaction du phosgène et d'une amine appropriée de formule R₆NH₂ ou d'un isocyanate de formule R₆NCO ou bien encore d'un trichloracétamide de formule générale Cl₃C-CO-NHR₆, dans lesquelles R₆ a les significations générales ou particulières définies plus haut, avec une amine de formule générale 4 dans laquelle Z, R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ ont les significations générales et particulières déjà définies.

Schéma 1



La réduction selon a) consiste en une hydrogénéation catalytique ou bien en une réduction chimique notamment dans le cas où le composé intermédiaire 6 à réduire, renferme un ou plusieurs groupes sensibles à l'hydrogénéation et qu'on ne désire pas réduire; l'hydrogénéation catalytique est effectuée à la pression atmosphérique ou sous pression pouvant aller jusqu'à 180 bars, en présence d'un catalyseur métallique comme par exemple le palladium dispersé sur charbon ou le nickel de Raney et d'une base qui est généralement la soude en pastilles, l'ammoniac ou encore une amine tertiaire aliphatique comme la triéthylamine, dans un solvant compatible avec l'hydrogène, de préférence polaire, comme par exemple le tétrahydrofurane ou un alcool comme le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol; la réduction chimique est réalisée en utilisant de préférence comme réducteur, l'hydrure de lithium et d'aluminium, bien que d'autres réducteurs de la fonction nitrile puissent également convenir, au sein d'un solvant usuellement utilisé avec ce réducteur comme le tétrahydrofurane ou le diéthyléther, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé mais de préférence à la température de reflux du solvant utilisé.

L'alkylation selon b) est réalisée en présence d'un agent basique, de préférence une amine tertiaire comme par exemple la triéthylamine, dans un solvant adapté, de préférence un solvant polaire comme par exemple le tétrahydrofurane et généralement à la température de reflux du solvant utilisé; la condensation selon b) d'un aldéhyde sur une amine 5, comme alternative à l'alkylation, est effectuée dans un solvant ou un mélange de solvants, inert vis à vis des réactifs et non miscible à l'eau; on peut utiliser comme solvants notamment des hydrocarbures aromatiques en particulier des alkylbenzènes comme le toluène ou le xylène; on peut le cas échéant, afin de faciliter la formation de l'imine, ajouter un agent de déshydratation comme par exemple l'acide paratoluènesulfonique; on opère de préférence à la température de reflux du solvant utilisé; l'imine ainsi obtenue est directement réduite en l'amine 4 par le borohydride de sodium; cette réduction est effectuée dans un solvant adapté comme le tétrahydrofurane ou un alcool qui peut être par exemple le méthanol ou bien l'éthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé; l'acylation selon b), comme autre procédé de synthèse des composés 4, est réalisée en présence d'un agent basique, de préférence une amine tertiaire aliphatique comme par exemple la triéthylamine, au sein d'un solvant qui est de préférence le tétrahydrofurane ou bien un hydrocarbure aromatique comme par exemple le benzène ou un alkylbenzène comme le toluène ou le xylène ou encore un solvant halogéné comme le chloroforme ou le chlorure de méthylène et de préférence à la température d'ébullition du solvant utilisé; on réduit ensuite l'amide ainsi obtenu par l'hydrure de lithium et d'aluminium, dans l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane, à

la température d'ébullition du solvant utilisé.

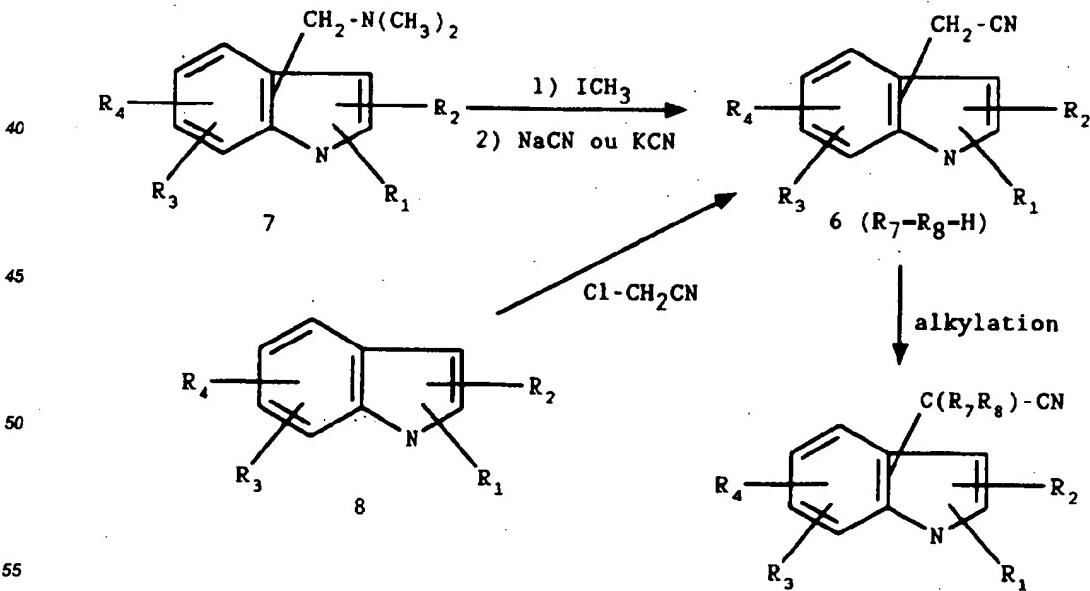
La condensation d'un isocyanate selon c) est effectuée de préférence au sein d'un alcane comme le pentane ou l'hexane, ou encore d'un éther comme le diisopropyléther ou l'éther diéthylique ou bien, dans le cas d'une amine moins soluble, dans l'acétate d'éthyle et à la température la mieux adaptée pour obtenir la réaction qui est généralement la température ambiante; la réaction avec le phosgène selon c), comme méthode alternative de préparation des composés de l'invention, est réalisée au sein d'un hydrocarbure aromatique comme par exemple le toluène en présence d'un agent basique comme la triéthylamine et à une température proche de la température ambiante, lorsque la formation du chlorure de carbamoyle intermédiaire est complète on le met à réagir avec l'amine souhaitée à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant utilisé; l'aminocarbonylation selon c) dans laquelle on utilise un trichloracétamide de formule générale $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_6$, est effectuée par chauffage au sein d'un solvant polaire aprotique comme par exemple le N,N-diméthylformamide, la tétraméthylurée, la N-méthylpyrrolidone ou encore l'hexaméthylphosphorotriamide, en présence d'un agent basique qui est de préférence un carbonate alcalin ou alcalino-terreux comme le carbonate de sodium ou de potassium et à une température comprise entre la température ambiante et 110°C et de préférence à une température voisine de 110°C.

L'invention vise également ceux des composés intermédiaires répondant aux formules générales 4, 5 et 6 qui sont nouveaux ainsi que leurs procédés de synthèse.

Les nitriles intermédiaires de formule générale 6, dans laquelle Z représente un biradical de formule générale: $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{R}_7\text{R}_8)-(\text{CH}_2)_p-$ dans laquelle $n=p=0$ et R_7 et R_8 ont les significations générales ou particulières déjà précisées, peuvent être préparés selon le schéma 2 ci-après, selon lequel on alkyle un N,N-diméthylaminométhylindole approprié de formule générale 7, dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , et R_4 ont les significations générales ou particulières déjà indiquées, avec l'iode de méthyle ou le sulfate de diméthyle, dans un solvant de préférence polaire tel que l'acetonitrile, l'acétone ou encore l'acétate d'éthyle, et de préférence à la température de reflux du solvant utilisé, puis on traite l'iode d'indolyméthyltriméthylammonium ainsi obtenu par le cyanure de sodium ou de potassium, dans un solvant ou un mélange de solvants polaires comme par exemple l'éthanol ou le N,N-diméthylformamide ou les mélanges éthanol-eau ou N,N-diméthylformamide-eau, ou bien on réalise une N-alkylation d'un composé indolique de formule générale 8, dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations générales ou particulières déjà définies, par le chloroacetonitrile en présence d'un agent basique comme l'hydrure de sodium ou un alcoolate alcalin comme par exemple le tertiobutylate de potassium dans un solvant polaire comme le N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde ou encore en présence de soude et d'un catalyseur de transfert de phase; le nitrile ainsi obtenu peut le cas

Schéma 2

35

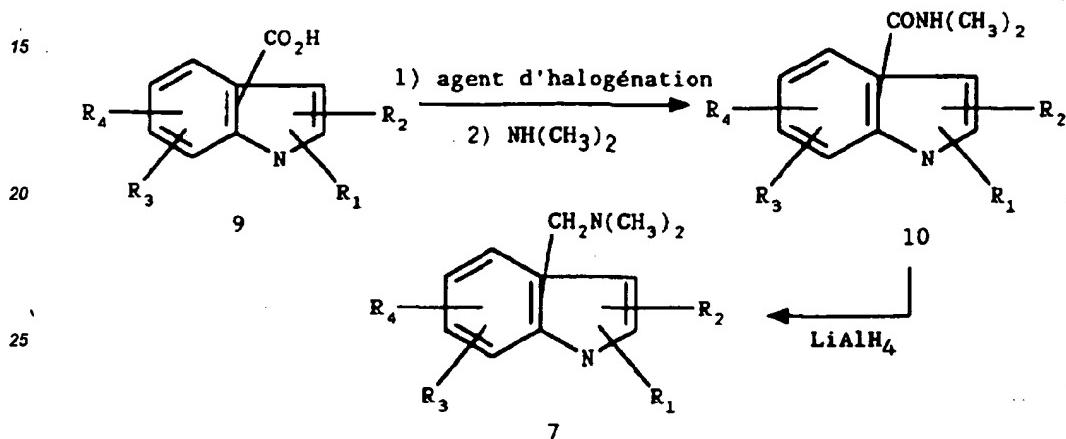


échéant être mono ou dialkylé par des halogénures de formule R_7-X ou R_8-X ou des dihalogénures de formule $X-(CH_2)_q-X$ dans lesquelles, q, R_7 et R_8 ont les significations générales ou particulières spécifiées précédemment et le cas échéant R_7 et R_8 renferment une double liaison, en présence d'un agent basique comme l'hydrure de sodium ou encore un amidure alcalin ou alcalino-terreux comme l'amidure de sodium ou le diisopropylamidure de lithium, dans un solvant ou un mélange de solvants adaptés comme le benzène ou le toluène ou encore le diéthyléther et de préférence à une température généralement comprise entre 20 et 80°C ou entre -50°C et la température ambiante dans le cas particulier où c'est le diisopropylamidure de lithium qui est employé.

Les N,N-diméthylaminométhylindoles de formule générale 7 précédemment définie, sont préparés selon le schéma 3 suivant,

10

Schéma 3



30

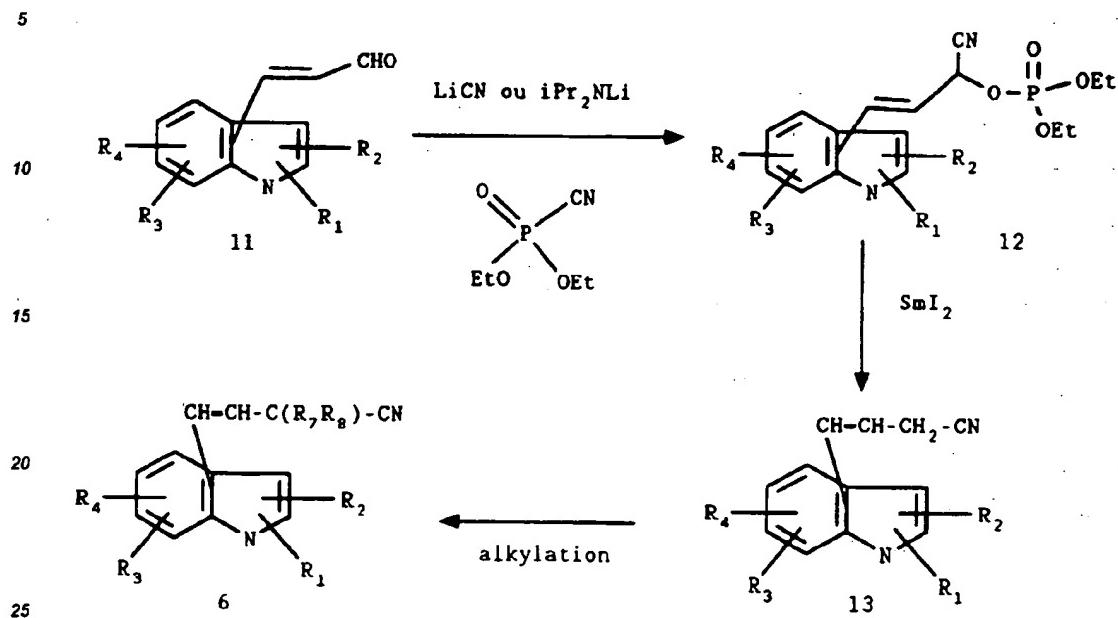
d'après lequel, on convertit un acide de formule générale 9, dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations générales ou particulières déjà définies, en les N,N-diméthylcarboxamides de formule générale 10, en le traitant successivement par un agent d'halogénéation comme par exemple le trichlorure ou le pentachlorure de phosphore ou encore le chlorure de thionyle dans un solvant inerte comme par exemple un hydrocarbure aromatique tel que le benzène ou le toluène ou bien un solvant halogéné comme le chlorure de méthylène ou le chloroforme et à la température la mieux adaptée pour que se développe la réaction qui est généralement la température de reflux du solvant utilisé, puis par la N,N-diméthylamine; les N,N-diméthylindolecarboxamides de formule générale 10 ainsi formés sont ensuite réduits par un réducteur de la fonction carboxamide, de préférence l'hydrure de lithium et d'aluminium, au sein d'un solvant adapté comme par exemple le diéthyléther ou le tétrahydrofurane et à la température de reflux du solvant utilisé.

Les N,N-diméthylaminométhylindoles de formule générale 7 dans laquelle le radical N,N-diméthylaminométhyle se trouve en position -3 du cycle de l'indole peuvent aussi être préparés en traitant les nor-indoles correspondants dans les conditions de Mannich décrites par H.KUHN et O.STEIN, Chem.Ber., 1937, 70, 567 et par E.WALTON et collaborateurs, J.Med.Chem., 1965, 8, 204.

Les nitriles intermédiaires de formule générale 6 dans laquelle, Z représente un biradical de formule: $-CH=CH-C(R_7R_8)-$ dans laquelle R_7 et R_8 ont les significations générales ou particulières précédemment définies, peuvent être préparés selon le schéma 4 ci-après, d'après lequel on fait réagir un formylpropénylindole de formule générale 11, dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations générales ou particulières déjà spécifiées, avec un diéthylphosphorocyanide en présence de cyanure de lithium ou de diisopropylamidure de lithium dans le tétrahydrofurane pour donner le cyanophosphate 12 qui est ensuite traité par l'iodure de samarium pour donner le nitrile 13; on opère à une température qui peut être comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé. Le nitrile 13 est ensuite alkylé

55

Schéma 4



dans les conditions décrites précédemment pour donner le nitrile 6.

Les aldéhydes de formule générale 11 peuvent être préparés par une réaction de Vilsmeier sur le norindole correspondant en utilisant la dimethylaminoacroléine dans les conditions décrites par G.F.SMITH, J.Chem.Soc., 1954, 3842.

Les nitrides intermédiaires de formule générale 6, dans laquelle Z désigne un biradical de formule: $-(CH_2)_n-C(R_7R_8)-(CH_2)_p-$ dans laquelle R_7 et R_8 ont les significations générales ou particulières déjà explicitées et $n=0$ et $p=1$, sont préparés selon le schéma 5 suivant,

35

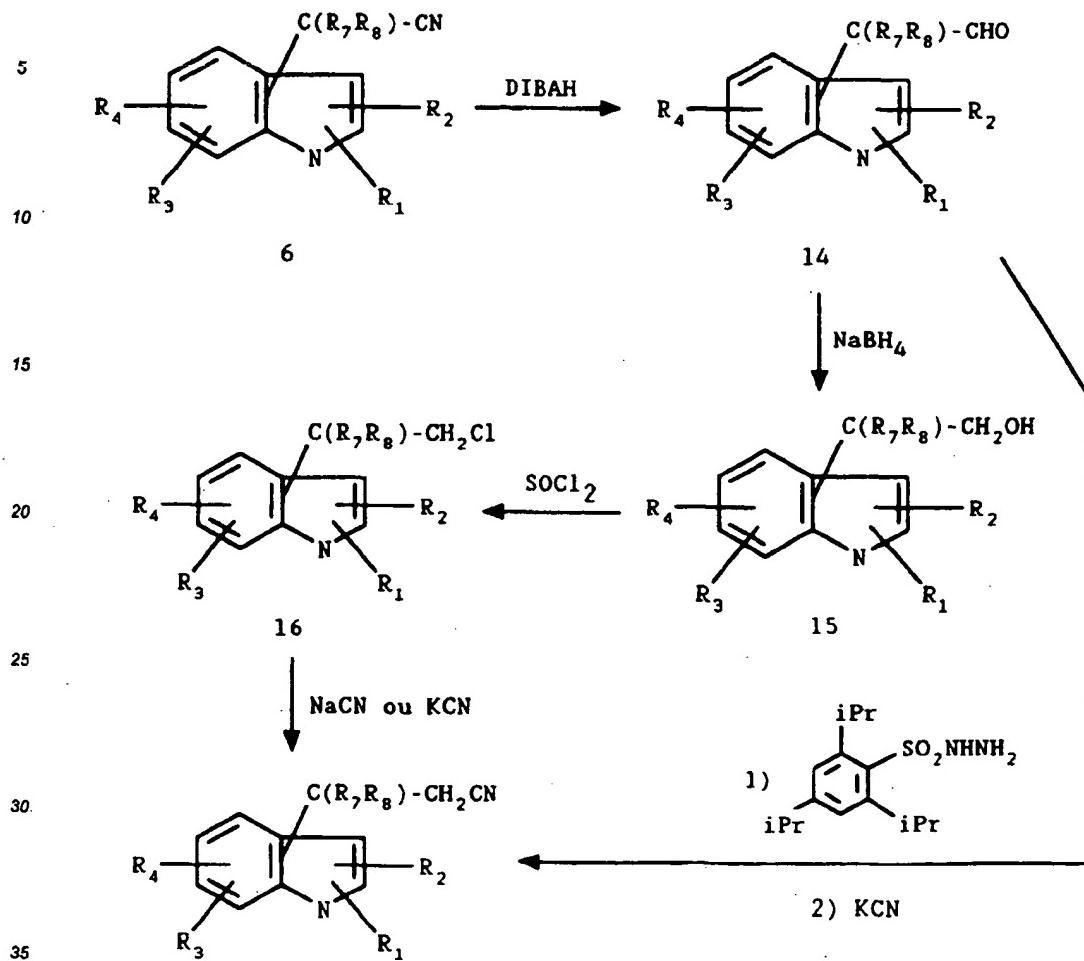
40

45

50

55

Schéma 5



selon lequel on réduit un nitrile de formule générale 6, dans laquelle Z=-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p, n=p=0, R₇ et R₈ ont les significations générales ou particulières déjà définies, par l'hydrure de diisobutylaluminium, en l'aldéhyde correspondant de formule générale là, en utilisant comme solvant l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane ou encore le chlorure de méthylène ou bien le toluène, à une température qui se situe entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant utilisé, lequel aldéhyde est ensuite réduit en l'indole éthanol de formule générale 15, par le borohydrure de sodium dans un solvant polaire comme le tétrahydrofurane ou un alcool comme le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol et à une température qui est de préférence la température d'ébullition du solvant employé; l'indole éthanol de formule générale 15 ainsi préparé est ensuite halogéné par le chlorure de thionyle ou tout autre agent d'halogénéation similaire, dans le benzène ou dans un solvant chloré comme le chloroforme ou le chlorure de méthylène et à la température de reflux du solvant utilisé; le dérivé chloré de formule générale 16 ainsi obtenu est ensuite traité par le cyanure de sodium ou de potassium au sein d'un solvant ou d'un mélange de solvants polaires comme l'éthanol, le tétrahydrofurane ou le N,N-diméthylformamide ou d'un mélange éthanol-eau ou N,N-diméthylformamide-eau et à une température comprise entre la température ambiante et 80°C, généralement plus proche de 80°C que de la température ambiante.

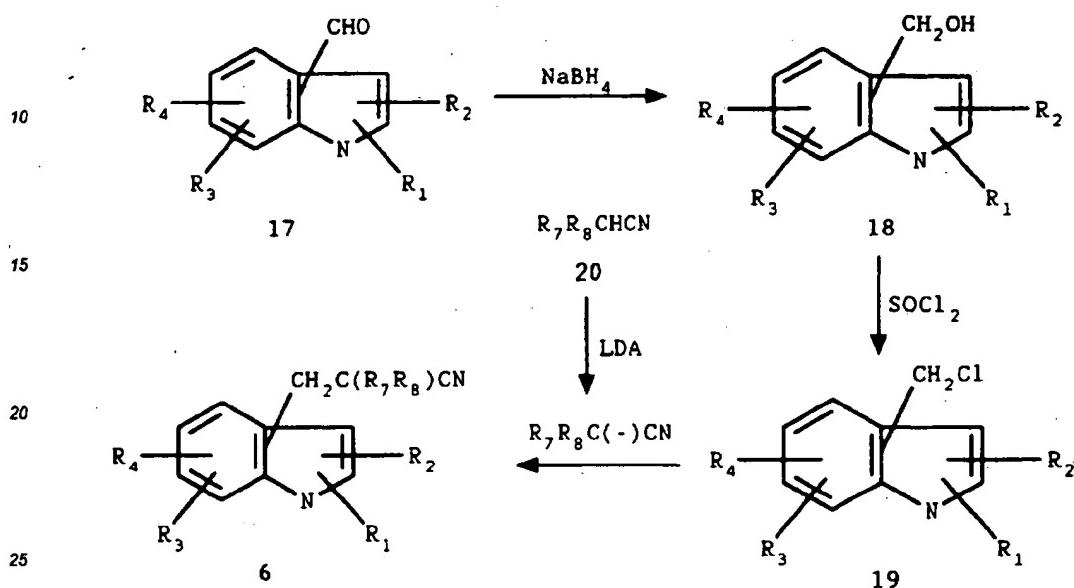
Une alternative, selon le schéma 5, pour préparer les nitriles de formule générale 6 dans laquelle Z=-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p, n=0, p=1, R₇ et R₈ ont les significations générales ou particulières déjà explicitées, consiste à faire réagir, à la température ambiante, un aldéhyde de formule générale 14 avec la triisopropyl-2,4,6-benzénesulfonohydrazide dans un solvant polaire comme par exemple le tétrahydrofurane puis à traiter la sulfonylhyclzone correspondante ainsi obtenue par le cyanure de potassium de préférence dans un alcool comme le méthanol par exemple et à la température de reflux du solvant utilisé.

Les nitriles intermédiaires de formule générale 6, dans laquelle Z représente un biradical de formule: -

$(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{R}_7\text{R}_8)-(\text{CH}_2)_p$ - dans laquelle R_7 et R_8 ont les significations générales et particulières déjà définies et $n=1$ et $p=0$, sont préparés selon le schéma 6 suivant, selon

5

Schéma 6



lequel, on convertit un aldéhyde de formule générale 17 en un halogénure de formule générale 19, dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations générales ou particulières précédemment définies, en utilisant la même séquence réactionnelle que celle du schéma 5 ci-dessus et selon les mêmes conditions opératoires; le chlorure de formule générale 19 est ensuite traité par un acetonitrile approprié de formule générale 20 préalablement lithié par une base forte qui est de préférence le diisopropylamidure de lithium; ces deux réactions sont réalisées dans un solvant adapté tel que l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane, à basse température, usuellement aux environs de -70°C jusqu'à la température ambiante pour ce qui est de la métallation du nitrile 20, et généralement à la température de reflux du solvant utilisé pour ce qui est de la condensation du lithien avec le dérivé chloré 19.

Les aldéhydes de formule générale 17 sont préparés selon le schéma 7 suivant, d'après lequel on réduit un indole

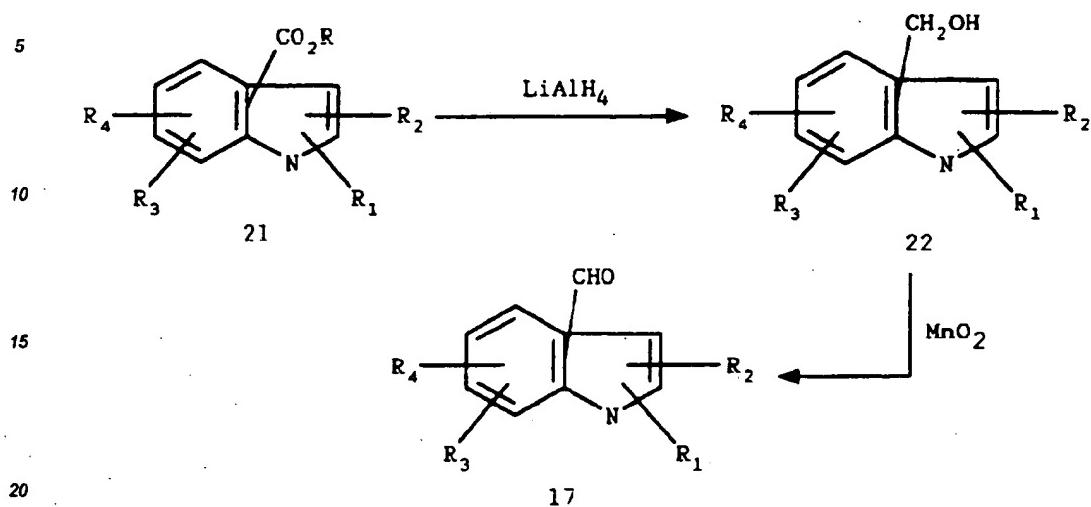
40

45

50

55

Schéma 7

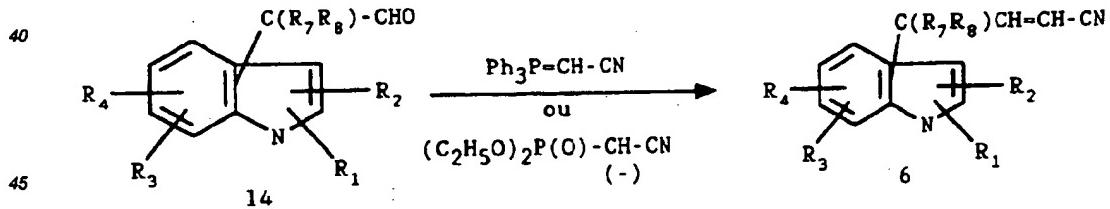


carboxylate d'alkyle de formule générale 21, dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations générales ou particulières précédemment spécifiées et R désigne un radical alkyle, de préférence le radical méthyle ou éthylique; cette réduction est réalisée par un réducteur de la fonction ester comme par exemple l'hydrure double de lithium et d'aluminium, dans le solvant adapté qui peut être par exemple l'éther ou le tétrahydrofurane et à la température du solvant utilisé; l'indole méthanol ainsi obtenu est ensuite oxydé par le bioxyde de manganèse dans les conditions décrites par J.HARLEY-MASON et E.H.PAVRI, J.Chem.Soc., 1963, 2565 et par H.PLIENINGER, M.HOBEL et V.LIEDE, Chem. Ber., 1963, 96, 1618.

Les aldéhydes de formule générale 17 dans laquelle le radical formyle se trouve en position -3 du cycle indolique peuvent également être préparés par une réaction de Vilsmeier sur le nor-indole correspondant dans les conditions décrites par G.F.SMITH, J.Chem.Soc., 1954, 3842.

Les nitriles intermédiaires de formule générale 6, dans laquelle Z représente un biradical de formule: $-\text{C}(\text{R}_7\text{R}_8)\text{-CH=CH-}$ dans laquelle R_7 et R_8 peuvent avoir les significations générales ou particulières déjà énoncées, sont préparés selon le schéma 8 suivant, selon lequel on

Schéma 8



fait réagir le cyanométhylénetriphénylphosphorane ou le phosphonate correspondant sur un indole acétaldéhyde, de formule générale 14 précédemment définie, dans un solvant comme par exemple l'acetonitrile ou un hydrocarbure aromatique tel que le benzène ou le toluène et à une température qui peut être comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé.

Les composés de formule 1 ont la propriété d'inhiber l'Acyl coenzyme A:Cholestérol Acyl Transférase (A.C.A.T.) et par voie de conséquence exercent une action hypolipidémante et anti-athéromateuse; certains des composés de formule 1 manifestent également des propriétés hypoglycémiantes.

Ces propriétés des composés de l'invention rendent particulièrement intéressante leur utilisation comme médicament pour le traitement ou la prévention des hyperlipidémies, de l'athérosclérose et du diabète d'autant plus que ces pathologies se trouvent souvent associées.

Les propriétés pharmacologiques des composés de l'invention ont été démontrées par les tests suivants,

- Test A:** mesure de l'inhibition de l'A.C.A.T. aortique *in vitro* chez le lapin: des lapins néo-zélandais mâles pesant entre 2,2 et 2,5 kg, préalablement soumis pendant 15 jours à un régime enrichi de 1,25 % en cholestérol, sont sacrifiés par dislocation cervicale; l'aorte est prélevée, disséquée et homogénéisée afin d'en préparer la fraction microsomiale par ultracentrifugation; ces microsomes sont incubés en présence de ^{14}C -oléyl coenzyme A conformément à la méthode décrite par P.J.GILLIES et coll., *Exp. and Mol. Pathol.*, 1986, 44, 329-339; on extrait les lipides de l'incubat par un mélange méthanol-chloroforme et le ^{14}C -oléyl cholestérol est séparé par CCM: ce dernier représente la mesure de l'activité A.C.A.T. et les résultats sont exprimés sous forme de concentration inhibitrice 50 (Cl_{50}) représentant la concentration de composé qui inhibe l'activité A.C.A.T. de 50 %.
- Test B:** mesure de l'effet hypocholestérolémiant chez le rongeur: des rats Wistar mâles de 200-220 g, sont soumis à un régime enrichi de 2,5 % en cholestérol pendant 8 jours; les deux derniers jours, ils sont traités oralement par le produit à tester, 24 heures et 4 heures avant leur sacrifice par exsanguination: la cholestérolémie est évaluée sur une fraction aliquote de serum par une méthode enzymatique automatisée. Les résultats sont exprimés sous forme de dose efficace 25 (DE_{25}) en mg par kg d'animal et qui représente la quantité de composé qui abaisse la cholestérolémie de 25 %.
- Test C:** mesure de l'inhibition de l'absorption intestinale chez le rat: des rats Wistar mâles de 230-250 g, à jeun depuis 24 heures, sont traités simultanément par le produit à tester administré *per os* et par du triton WR1339 administré par voie I.V.; une heure plus tard, on les traite à nouveau oralement par du ^3H -cholestérol; trois heures plus tard, sous anesthésie à l'éther, on leur prélève 1 ml de sang au sinus rétro-orbitaire: la radioactivité sanguine, évaluée sur 0,1 ml de serum, représente la mesure de l'absorption du ^3H -cholestérol administré. Les résultats sont exprimés sous forme de dose efficace 50 (DE_{50}) en mg par kg d'animal et qui représente la quantité de composé qui inhibe l'absorption intestinale du cholestérol de 50 %.
- Test D:** mesure de l'effet hypoglycémiant: des souris Swiss mâles de 26-28 g sont traitées *per os* par le produit à tester. Une heure plus tard, les animaux sont sacrifiés par exsanguination, et on mesure la glycémie sur une fraction aliquote de plasma, par une méthode enzymatique utilisant la glucose-oxydase.
- On a par exemple obtenu pour le composé n°1 sur le test A, une Cl_{50} de 46×10^{-9} Mole.l⁻¹, sur le test B, une DE_{25} de 0,098 mg.kg⁻¹, sur le test C, une DE_{50} de 0,176 mg.kg⁻¹ et sur le test D, une baisse significative de la glycémie de 21 % à la dose de 60 mg. kg⁻¹.
- Les toxicités animales des composés de l'invention ont été également évaluées notamment chez le rat et la souris, il s'est avéré que les composés de l'invention sont particulièrement bien tolérés puisque à des doses supérieures à 3200 mg.kg⁻¹ *per os* il n'a été observé aucune mortalité.
- Ces propriétés des composés de l'invention rendent particulièrement intéressante leur utilisation comme médicaments notamment pour le traitement des hyperlipidémies, de l'athérosclérose et du diabète.
- Les médicaments de l'invention sont caractérisés en ce qu'ils renferment une quantité efficace d'au moins un composé de formule générale 1 en association avec un véhicule pharmacologiquement acceptable et le cas échéant avec tout autre produit acceptable du point de vue pharmaceutique qui peut être inerte ou physiologiquement actif.
- Ces médicaments peuvent être administrés selon une grande variété de formes d'administration différentes, par exemple sous des formes solides, telles que comprimés, capsules, granules, gélules, poudres, suppositoires etc..., ou sous formes liquides telles que sirops, elixirs ou solutions injectables; dans ces compositions le principe actif peut être par exemple mélangé à un ou plusieurs diluants inertes tels que lactose ou amidon, en outre ces compositions peuvent comprendre des substances autres que des diluants par exemple des lubrifiants tels que talc ou stéarate de magnésium; lorsqu'on désire des suspensions aqueuses, elixirs ou sirops pour administration orale, l'ingrédient actif essentiel peut y être associé à divers édulcorants et/ou aromatisants, le cas échéant des émulsions et/ou des agents de mise en suspension en même temps que des diluants tels que l'eau, l'éthanol, le propyléneglycol, et diverses associations similaires.
- Ces compositions pharmaceutiques selon l'invention se présentent généralement sous forme de dose unitaire pouvant contenir une quantité de principe actif comprise entre 10 et 100 % de leur poids total et de préférence située dans l'intervalle 10 à 60 %.
- Lorsque le composé de l'invention est utilisé comme agent hypolipidémiant, ou anti-athéroscléreux, ou dans le traitement du diabète, le dosage adopté et le nombre des administrations sont fonction du sexe, du poids et de l'acuité des symptômes du patient ainsi que de la nature et du degré de l'effet thérapeutique escompté. Généralement, par voie orale il est administré de préférence aux doses de 10 à 500 mg par jour en une ou plusieurs fractions ce qui correspond pour un adulte d'un poids moyen de 70 kg à un intervalle de doses d'environ 0,15 à 7 mg par kilo et par jour.
- L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition de ce type.

Exemple:

	Principe actif: composé n°1.....	50 mg
5	Lactose.....	69 mg
	Phosphate dicalcique.....	69 mg
10	Carboxyméthyl cellulose sodique.....	10 mg
	Stéarate de magnésium.....	2 mg

- L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs décrits ci-après dans lesquels:
- . toutes les évaporations sont exécutées, sauf indication contraire, dans un évaporateur rotatif sous pression réduite,
 - 15 . les températures sont exprimées en degrés centigrade (°C),
 - . lorsqu'il est indiqué "température ambiante", il s'agit d'une température qui peut être comprise entre 18 et 25°C,
 - . sauf indication contraire, le degré d'avancement de la réaction est contrôlé par chromatographie en couche mince (CCM),
 - 20 . les nouveaux composés sont le cas échéant caractérisés par leurs constantes physiques: point de fusion noté PF ou point d'ébullition noté Eb suivi éventuellement de l'indication de la pression exprimée en millibars,
 - . les spectres de résonnance magnétique nucléaire sont sauf indication contraire ceux du proton et sont relevés à 60 MHz en présence de tétraméthylsilane comme étalon interne, les déplacements chimiques sont indiqués en ppm; les signaux sont décrits par les abréviations suivantes: s=singulet, d=doublet, q=quasisingulet, dd=doublet de doublet, t=triplet, q=quartet, hept.=heptuplet, M=multiplet,
 - 25 . les spectres infra-rouge des composés sont enregistrés à partir d'échantillons dispersés dans le bromure de potassium dans le cas des composés solides ou bien en film dans le cas des liquides.

30 Exemple 1:

N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cycl opentylméthyl]urée (composé n°1, formule 1: R₁=1-CH₃, R₂=R₃=R₄=R₅=H, R₆=2,6-diisopropylphényle, Z=-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p- en position -3, n=p=0, R₇=R₈=-(CH₂)₄-).

35 Stade 1:**Méthyl-1-indolyl-3-acetonitrile (C₁₁H₁₀N₂-PM=170,21).**

A un mélange de 7,8g (0,05 mole) d'indolyl-3-acetonitrile, de 14,2g (0,1 mole) d'iodure de méthyle et de 0,83g d'une solution de triton B dans le méthanol, on ajoute à un débit tel que la température du mélange réactionnel n'excède pas 35°C (1h 30 environ), 20 cm³ d'une solution aqueuse de soude à 50% puis on agite le mélange réactionnel pendant 3 heures à la température ambiante; on y ajoute ensuite 100 cm³ d'eau en refroidissant et on extrait à l'éther diéthylique, on lave ensuite l'extrait éthétré à l'eau jusqu'à neutralité, on le séche sur sulfate de sodium puis on le filtre, on évapore l'éther et on cristallise le résidu dans la quantité suffisante de pentane; le solide ainsi obtenu est essoré puis séché.

PF=59-60°C. Rendement=4,1g=48%.

CCM (SiO₂/hexane-acétate d'éthyle:3-1): R_f=0,43.

IR: vCN=2240cm⁻¹

RMN (CDCl₃): 3,65(s,3H); 3,70(s,2H); 6,9-7,6(M,5H).

50 Stade 2:**(Méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentanecarbonitrile (C₁₅H₁₆N₂-PM=224,30).**

On opère sous atmosphère d'azote sec. A une suspension de 2,1g d'hydure de sodium à 60% dans l'huile (0,048 mole + 10%), préalablement lavé de son huile, dans 30 cm³ de diméthylsulfoxyde, on ajoute un mélange comprenant 4,1g (0,024 mole) de composé du stade 1, 5,7g (0,024 mole) de dibromo-1,4-butane et 60 cm³ d'éther diéthylique; le débit de cette addition est réglé de façon à maintenir un doux reflux du mélange que l'on maintient ensuite au reflux, par chauffage, pendant 4 heures puis on y ajoute 150 cm³ d'eau et on extrait à

l'éther diéthylique, on lave ensuite l'extrait éthétré à l'eau jusqu'à neutralité, on le sèche sur sulfate de sodium puis on le filtre, on évapore l'éther et on chromatographie le résidu sur une colonne d'alumine (40g) en utilisant l'éther diéthylique comme éluant; la première fraction élueée, fournit après évaporation de l'éther un solide qu'on cristalise par dispersion dans le pentane; on filtre ce solide et on le sèche.

5 PF=118-120°C. Rendement=2,9g=54%.

CCM (SiO₂/hexane-acétate d'éthyle:3-1):R_f=0,5.

IR: νCN=2223 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃): 1,8-2,2(M,4H); 2,2-2,7(M,4H); 3,7(s,3H); 6,9-7,8 (M,5H).

10 Stade 3:

(Méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthylamine (C₁₅H₂₀N₂-PM=228,33).

On opère sous atmosphère d'azote sec. A 0,73g (0,0193 mole) d'hydure de lithium et d'aluminium dans 18 cm³ d'éther diéthylique, on ajoute goutte à goutte, de façon à maintenir un doux reflux de l'éther, une solution de 2,9g (0,0129 mole) de composé du stade 2 dans 100 cm³ d'éther diéthylique, puis on chauffe le mélange pendant 3h30 au reflux; on y ajoute ensuite de la soude aqueuse diluée jusqu'à destruction du complexe de lithium et d'aluminium, on décante la phase éthérrée, on la sèche sur sulfate de sodium puis on la filtre et on évapore l'éther du filtrat; on obtient ainsi une huile qu'on dissout dans la quantité suffisante d'hexane, on filtre cette solution puis on évapore le filtrat, on isole ainsi une huile qui est utilisée telle quelle dans la suite de la synthèse.

20 Rendement=2,6g=88%.

CCM (SiO₂/acétate d'éthyle-dichlorométhane-méthanol:4-5-1):1 spot étalé.

IR: νNH₂=3370 et 3390 cm⁻¹.

25 Stade 4:

N1- (Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée (composé n°1).

A une solution de 2,6g (0,0144 mole) de composé du stade 3 dans 50 cm³ d'hexane, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,03g (0,01 mole) de diisopropyl-2,6-phénylisocyanate dans 20 cm³ d'hexane et on agite le mélange pendant 2 heures à la température ambiante; on essore ensuite le précipité obtenu, on le lave au diisopropyléther puis au pentane et on le sèche.

PF=193-195°C (diisopropyléther). Rendement=2g=46%.

IR: νCO=1638 cm⁻¹.

30 RMN (CDCl₃): 0,9(d,12H); 1,5-2(M,8H); 3(hept,2H); 3,45(s,3H); 3,2-4(M,3H); 5,85(s,1H); 6,2(s,1H); 6,8-7,6(M,7H).

35 Analyse centésimale (C₂₈H₃₇N₃O-PM=431,60):

		C	H	N
40	%calculé	77,92	8,64	9,74
	%trouvé	77,63	8,80	9,66

Exemple 2:

45 N1-[(Indolyl-1)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(dlinopropyl-2,6-phényl)urée (composé n°2, formule 1:R₁=R₂=R₃=R₄=R₅=H,R₆=2,6-diisopropylphényle,Z=-(CH₂)_n- C(R₇R₈)-(CH₂)_p-en position-1, n=p=0,R₇R₈=-(CH₂)₄-).

50 Stade 1:

Indolyl-1-acetonitrile (C₁₀H₈N₂-PM=156,18).

On opère sous atmosphère d'azote sec. A une suspension de 8g d'hydure de sodium à 60% dans l'huile (0,2 mole), préalablement lavé de son huile, dans 150 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 23,4g (0,2 mole) d'indole en solution dans 50 cm³ de diméthylformamide; on règle le débit de cette addition de façon à ce que la température du mélange réactionnel n'excède pas 40°C; on agite ensuite le mélange pendant 1h à la température ambiante puis on y ajoute goutte à goutte, de façon à ce que la température n'excède pas 40°C, 15,1g (0,2 mole) de chloracetonitrile en solution dans 40 cm³ de diméthylformamide; on agite ensuite le mélange pendant 3 heures à la température ambiante puis on y ajoute 300 cm³ d'eau, on extrait à l'éther diéthylique, on

lave l'extrait éthétré à l'eau jusqu'à neutralité, on le sèche sur sulfate de sodium, on le filtre et on évapore le filtrat à sec; on isole ainsi un solide qu'on disperse dans le diisopropyléther, puis on le filtre et on le sèche.
PF=75-77°C. Rendement=8,1g=26%.

CCM (SiO₂/hexane-acétate d'éthyle:2-1):R_f=0,63.

5 IR: vCN=2245 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃): 4,8(s,2H); 6,52(d,1H); 6,98(d,1H); 7,2-7,7(M,4H).

Stade 2:

10 **(Indolyl-1)-1-cyclopentanecarbonitrile**
(C₁₄H₁₄N₂-PM=210,27).

Préparé à partir du composé du stade 1, par le procédé décrit au stade 2 de l'exemple 1.

Rendement=77%.

15 CCM (SiO₂/hexane-acétate d'éthyle:2-1).

IR: vCN=2237 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃): 1,7-2,1(M,4H); 2,4-2,9(M,4H); 6,45(d,1H); 7-7,7(M,5H).

Stade 3:

20 **(Indolyl-1)-1-cyclopentylméthylamine** (C₁₄H₁₈N₂-PM=214,30).
Préparé à partir du composé du stade 2, par le procédé décrit au stade 3 de l'exemple 1. le composé obtenu est utilisé brut.

Rendement=81%

25 IR vNH₂=3381 et 3310 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃): 0,9(s,2H); 1,5-2(M,4H); 2,6-3,1(M,4H); 3,05(s,2H); 6,4(d,1H); 7-7,8(M,5H).

Stade 4:

30 **N1-[(Indolyl-1)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée** (composé n°2).

Préparé à partir du composé du stade 3, par le procédé décrit au stade 4 de l'exemple 1.

PF=188-190°C. Rendement=63%.

IR: vCO=1637 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃): 1(d,12H); 1,5-2(M,4H); 2-2,5(M,4H); 3(hept.,2H); 3,55(s,2H); 3,2-4(large,1H); 6,05(d,1H);

35 6,2(s,1H); 6,5-7,6(M,8H).

Analyse centésimale (C₂₇H₃₅N₃O-PM=417,57):

	C	H	N
40 %calculé	77,66	8,45	10,06

45 %trouvé	77,50	8,66	10,01
-------------------	-------	------	-------

Exemple 3:

N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[[[méthyl-1-indolyl-3]-1-cyclopentyl]-3-propyl]urée (composé n°3,formule 1:R₁=1-CH₃,R₂=R₃=R₄=R₅=H,R₆=2,6-diisopropylphényle,Z=-(CH₂)_n-C(R₇R₈)(CH₂)_p- en position-3,n=0,p=2, R₇-R₈=-(CH₂)₄).

50 **Stade 1:**

(Méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentanecarboxaldéhyde (C₁₅H₁₇NO-PM=227,30).

On opère sous atmosphère d'azote sec. A une solution de 13,3g (0,059 mole) de (méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentanecarbonitrile dans 230 cm³ de toluène, on ajoute à -60°C, 94,4 cm³ (0,0944 mole) d'une solution toluénique 1N d'hydrure de diisobutylaluminium. On laisse ensuite remonter la température du mélange à la température ambiante puis on stoppe la réaction par addition au mélange réactionnel de 50 cm³ de méthanol puis de 230 cm³ d'acide chlorhydrique 3N. On extrait le mélange au dichlorométhane, on lave l'extrait organique

à l'eau, on le sèche sur sulfate de sodium, on le filtre et on évapore le filtrat. Successivement, on reprend le résidu obtenu par l'éther diisopropylique, on élimine un insoluble par filtration, on évapore le solvant et on cristallise le résidu dans l'hexane.

PF=69-70°C. Rendement=7,1g=53%.

- 5 IR: ν CO=1714cm⁻¹
 RMN(CDCl₃): 1,4-3(M,8H); 3,7(s,3H); 6,9(s,1H); 6,9-7,6(M,4H); 9,4(s,1H).

Stade 2:

- 10 (E/Z)-[(Méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentyl]-3-propène-2-nitrile (C₁₇H₁₈N₂-PM=250,33).
 On opère sous atmosphère d'azote sec. A une suspension de 1,4g (0,033 mole + 5%) d'hydrure de sodium en suspension à 60% dans l'huile dans 40 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte à une température comprise entre 20 et 25°C (refroidissement par bain de glace), 5,3 cm³ (0,033 mole) de cyanométhylphosphonate de diéthyle. On agite ensuite le mélange pendant 1 heure à la température ambiante puis on y ajoute 7,5g (0,033 mole) de composé du stade 1 en solution dans 40 cm³ de tétrahydrofurane, on agite pendant 1 heure supplémentaire puis on chauffe au reflux pendant 2,5 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel, successivement on y ajoute de l'eau glacée, on extrait à l'éther éthylique, on lave l'extrait éthéré à l'eau, on le sèche sur sulfate de sodium, on le filtre, on évapore le filtrat et on cristallise le résidu dans l'hexane.
 PF=57-59°C. Rendement=6g=73%.
- 20 RMN(CDCl₃): 1,5-2,5(M,8H); 3,7(s,3H); 4,95-5,1(d,J=16,5,J=1 2,1H); 6,6-7,7(M,6H).

Stade 3:

- 25 [(Méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentyl]-3-propylamine (C₁₇H₂₄N₂-PM=250,33)
 On hydrogène sous pression, 2,503g (0,01 mole) de composé du stade 2 en solution dans 70 cm³ d'éthanol préalablement saturé d'ammoniac et en présence de 2 g de nickel de Raney. Après 5 heures de chauffage à 70°C, on filtre le mélange, on évapore à sec le filtrat.
 Huile. Rendement=2,1g=84%.
 CCM(SiO₂/dichlorométhane-méthanol:4-1).
 30 IR: ν NH₂=2360cm⁻¹.
 RMN(CDCl₃): 0,8-3(M,16H); 3,6(s,3H); 6,7(s,1H); 6,8-7,6(M,4H).

Stade 4:

- 35 N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[[[méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentyl]-3-propyl]urée (composé n°3).
 On chauffe à 110°C pendant 30 minutes une solution de 5,25g (0,02 mole + 5%) de composé de stade 3 et de 6,45g (0,02 mole) de trichloro-2,2,2-N-(diisopropyl-2,6-phényl)acétamide dans 30 cm³ de N,N-diméthylformamide en présence de 8,3g (0,06 mole) de carbonate de potassium. Après refroidissement, on ajoute au mélange réactionnel 200 cm³ d'eau froide, on essore le précipité formé, on le lave à l'eau puis on le sèche. On recristallise dans l'éthanol.
 PF=194-196°C. Rendement=6,89g=75%.
- IR: ν CO=1634cm⁻¹
 RMN(DMSO_d₆): 1,1(d,12H); 1,5-2,2(M,12H); 2,7-3,4(M,4H); 3,25(s,1H); 3,7(s,3H); 5,75(large,1H); 6,8-7,8(M,8H).
 45 Analyse centésimale (C₃₀H₄₁N₃O-PM=459,68):

	C	H	N
50 *calculé:	78,39	8,99	9,14
*trouvé:	78,30	8,94	9,11

EXEMPLE 4:

- 55 N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[[[méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentyl]-2-éthyl]urée (composé n°4, formule: R₁=1-CH₃, R₂=R₃=R₄=R₅=H, R₆=2,6-diisopropylphényle, Z=-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p- en position-3, n=0, p=1, R₇R₈=-(CH₂)₄-).

Stade 1:

(Méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentaneacetonitrile (C₁₆H₁₈N₂-PM=238,32).

On agite à la température ambiante pendant 3 heures 2,9g (0,0134 mole) de (méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentanecarboxaldéhyde et 5g (0,0166 mole) de triisopropyl-2,4,6-benzènesulfonohydrazide en solution dans 30 cm³ de tétrahydrofurane. On évapore ensuite complètement le tétrahydrofurane et on ajoute au résidu, 2,6g (0,0402 mole) de cyanure de potassium et 30 cm³ de méthanol. On chauffe le mélange au reflux pendant 4,5 heures puis on le refroidit, on ajoute de l'eau et on extrait au dichlorométhane. Successivement, on lave l'extrait organique obtenu avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, on le sèche sur sulfate de sodium, on le filtre et on évapore le solvant. On purifie le produit brut ainsi isolé par chromatographie sur colonne de gel de silice dans le dichlorométhane puis le cas échéant par "flash chromatography" en utilisant le mélange hexane-acétate d'éthyle:3-1 comme éluant.

Huile.Rendement=0,8g=25%.

IR: ν CN=2250 cm⁻¹.
RMN(CDCl₃):1,5-2,7(M,8H);2,8(s,2H);3,7(s,3H);6,8-8(M,5H).

Stade 2

[(Méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentyl]-2-éthylamine (C₁₈H₂₂N₂-PM=242,36).

Préparé par réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium du composé du stade 1 exactement selon le procédé du stade 3 de l'exemple 1.

Huile.Rendement=74%

Stade 3:

N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentyl]-2-éthylurée (composé n°4).

Préparé par condensation du diisopropyl-2,6-phénylisocyanate sur le composé du stade 2 dans les conditions de l'exemple 1.

PF=239-241°C (acétone).Rendement=25%.

IR: ν NH=3145,3252cm⁻¹; ν CO=1647cm⁻¹.

Analyse centésimale (C₂₉H₃₉N₃O-PM=445,65):

	C	H	N
35 %calculé:	78,16	8,82	9,43
35 %trouvé:	77,85	8,92	9,20

Exemple 5:

N1-Benzyl-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée (composé n°5, formule 1:R₁=1-CH₃, R₂=R₃=R₄=H, R₅=C₆H₅CH₂, R₆=diisopropyl-2,6-phényle, Z=-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p- en position-3,n=p=0,R₇R₈=-(CH₂)₄-.

Stade 1:

N-[(Méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]benzamide (C₂₂H₂₄N₂O-PM=332,45).

On opère sous atmosphère d'azote sec. A une solution de 16g (0,07 mole) de (méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthylamine et de 7,08g (0,07 mole) de triéthylamine dans 70 cm³ d'éther diéthylique, on ajoute goutte à goutte de façon à maintenir un doux reflux de l'éther, 9,8g (0,07 mole) de chlorure de benzoyle en solution dans 70 cm³ d'éther diéthylique puis on agite le mélange pendant 2 heures à la température ambiante. On esore ensuite le précipité formé, on lave la solution éthérrée à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore l'éther du filtrat. On cristallise le résidu ainsi obtenu par lavage avec du diisopropyléther froid.

PF=109-111°C.Rendement=87%.

CCM(SiO₂/hexane-acétate d'éthyle:2-1):R_f=0,45.

IR: ν NH=3340-3324 cm⁻¹; ν CO=1640cm⁻¹.

Stade 2:**N-Benzyl-N-[(méthyl-1-indoly-3)-1-cyclopentylméthyl]amine ($C_{22}H_{26}N_2$ -PM=318,46).**

On opère sous atmosphère d'azote sec. A 4,6g (0,0607 mole) d'hydure de lithium et d'aluminium en suspension dans 125 cm³ d'éther diéthylique, on ajoute goutte à goutte, de façon à maintenir un doux reflux de l'éther, 20,2g (0,0607 mole) du composé du stade 1 en solution dans 250 cm³ d'un mélange 1-1 de diéthyléther et tétrahydrofurane. On chauffe à reflux pendant 42 heures. Après 8 heures de chauffage à reflux, on remplace l'éther par du tétrahydrofurane. En fin de chauffage, on refroidit le mélange à 20°C et on y ajoute la quantité suffisante de soude aqueuse diluée pour détruire le complexe de lithium et d'aluminium. On essore le précipité formé, on le lave à l'éther qu'on joint au filtrat, et on évapore complètement les solvants du filtrat.

Huile. Rendement=75%.

CCM(SiO₂/hexane-acétate d'éthyle:1-1): R_f =0,40.

RMN(CDCl₃): 1,2(large, 1H); 1,5-2,2(M, 8H); 2,8(s, 2H); 3,6(s, 2H); 3,65(s, 3H); 6,8-7,7(M, 10H).

15 Stade 3:**N1-Benzyl-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)-N1-[(méthyl-1-indoly-3)-1-cyclopentylméthyl]urée (composé n°5)**

Préparé à partir du composé du stade 2 et du diisopropyl-2,6-phénylisocyanate exactement selon le procédé décrit au stade 4 de l'exemple 1.

PF=101-103°C (diisopropyléther). Rendement=66%.

CCM(SiO₂/hexane-acétate d'éthyle:2-1): R_f =0,70.

RMN(CDCl₃): 0,9-1,2(M, 12H); 1,5-2,3(M, 8H); 2,8(hept., 2H); 3,7(s, 3H); 3,9(s, 2H); 3,95(s, 2H); 5,4(large, 1H); 6,8(s, 1H); 7-7,9(M, 12H).

Analyse centésimale ($C_{35}H_{43}N_3O$ -PM=521,75).

		C	H	N
	%calculé:	80,57	8,31	8,05
30	%trouvé:	80,71	8,43	7,99

Exemple 6:

35 En utilisant les procédés appropriés des exemples 1 à 5, on a préparé les composés (voir tableau 1 ci-dessous) de formule générale 1 dans laquelle, $R_2=R_4=R_5=H, Z=-(CH_2)_nC(R_7R_8)-(CH_2)_p-$ en position -3, $n=p=0$.

Les significations des abréviations utilisées dans les tableaux 1 à 3 ci-après, sont les suivantes, Me=CH₃-, iPr=(CH₃)₂CH-, Et=CH₃CH₂-, allyl=CH₂=CH-CH₂-, n.Bu=n.C₄H₉-, DMAE=(CH₃)₂N-CH₂CH₂-, 4F-Bn=4F-C₆H₄CH₂-, pyrim=pyrimidinyle, MeO=CH₃O-, iPrO=(CH₃)₂CHO, pyr=pyridyle.

40

Tableau 1

45	composé n°	R ₁	R ₃	R ₆	R ₇	R ₈	PF°C
	6	1-Me	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -		214-216
50	7	H	H	2, 6-iPr ₂ C ₆ H ₃	H	H	160-162
	8	1-Me	H	2, 4-F ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		226-228

5

Tableau 1 (suite)

	composé n°	R ₁	R ₃	R ₆	R ₇	R ₈	PF°C
10	9	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	iPr	H	155-157
15	10	1-Me	H	C(Me) ₃	-(CH ₂) ₄ -		214-216
11	11	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	Me	H	207-209
12	12	1-CH ₂ C ₆ H ₅	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		83-86
20	13	1-Et	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		166-168
14	14	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	Et	H	159-161
25	15	1-Me	S-Me	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		188-190
16	16	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₅ -		187-189
30	17	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	Et	Et	183-184
18	18	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	Me	Me	172-174
19	19	1-iPr	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		168-170
35	20	1-allyl	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		131-133
21	21	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	H	168-170
40	22	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	allyl	allyl	121-123
23	23	1-C ₆ H ₅	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		121-123
24	24	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₃ -		201-203
45	25	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	n.Bu	n.Bu	93-96
	26	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	allyl	H	148-150

50

55

5

Tableau 1 (suite et fin)

composé n°	R ₁	R ₃	R ₆	R ₇	R ₈	PF °C	
10	27	1-n.C ₇ H ₁₅	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	- (CH ₂) ₄ -	74-80	
	28	1-n.C ₄ H ₉	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	- (CH ₂) ₄ -	128-130	
15	29	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	n.C ₄ H ₉	H	143-145
	30	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	n.C ₇ H ₁₅	H	120-122
20	31	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	(CH ₃) ₃ CCH ₂	H	145-160
	32	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	H	158-160
25	33	1-Me	H	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	- (CH ₂) ₄ -		199-201
	34	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	- (CH ₂) ₆ -		182-184
30	35	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	- (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		197-201
	36	1-Me	H	2,6-Et ₂ C ₆ H ₃	- (CH ₂) ₄ -		171-173
35	37	1-DMAE	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	- (CH ₂) ₄ -		132-136
	38	1-(4F-Bn)	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	- (CH ₂) ₄ -		68-74
40	39	1-Me	H	2,4,6-MeO ₃ C ₆ H ₂	- (CH ₂) ₄ -		176-178
	40	1-Me	H	4,6-MeO ₂ pyrim-5	- (CH ₂) ₄ -		220-222
45	41	1-Me	5-MeO	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	- (CH ₂) ₄ -		157-160
	42	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	DMAE	H	172-173
50	43	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃		H	148-150
	44	1-Me	H	2,6-iPrO ₂ C ₆ H ₃	- (CH ₂) ₄ -		145-147
55	45	1-(pyr-3-CH ₂)	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	- (CH ₂) ₄ -		123-124

Exemple 7:

En utilisant les procédés appropriés des exemples 1 à 5, on a préparé les composés consignés dans le tableau 2 ci-dessous de formule générale 1 dans laquelle, R₁=1-Me, R₂=R₃=R₄=H, Z=-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p- en position-3, n=p=0, R₇R₈=-(CH₂)₄-

Tableau n° 2

composé n°	R ₅	R ₆	PF °C
46	C ₆ H ₅ CH ₂	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	185-187
47	C ₆ H ₅ CH ₂	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	200-202
48	C ₆ H ₅ CH ₂	3,4-F ₂ C ₆ H ₃	134-136
49	CH ₃	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	186-188

Exemple 8:

En utilisant les procédés appropriés des exemples 1 à 5, on a préparé les composés (voir tableau 3 ci-dessous) de formule 1 dans laquelle, R₁=1-Me, R₃=R₄=R₅=H, R₆=diisopropyl-2,6-phényle, Z=-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p-, n=p=0, R₇R₈=-(CH₂)₄-.

Tableau n° 3

composé n°	R ₂	Position de Z	PF °C
50	2-Me	3	211-213
51	2-C ₅ H ₅	3	210-214
52	3-Me	2	206-208

Exemple 9:

(-)-N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indoly-3)-2hexyl]urée (composé n°53, formule 1:R₁=1-CH₃, R₂=R₃=R₄=H, R₆=2,6-diisopropylphényle, Z=-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p- en position-3,n=p=0,R₇=n.C₄H₉,R₈=H - énantiomère lévogyre).

Stade 1:

(-)-Mandélate de (-)-(méthyl-1-indoly-3)-2-hexylamine (C₂₃H₃₀N₂O₃-PM=382,50).

On dissout dans 600 cm³ d'éther, 24g (0,104 mole) de (méthyl-1-indoly-3)-2-hexylamine préparée dans les

conditions de l'exemple 1 et 15,8g (0,104 mole) d'acide (R)-(-)-mandélique; après 3 heures d'agitation à 20°C, on essore le solide formé et on le sèche (PF=92-100°C, quantité=23,1g).

Les eaux mères sont conservées pour préparer l'énanthiomère dextrogyre correspondant comme décrit à l'exemple 10. On recristallise le solide obtenu ci-dessus successivement 2 fois dans la quantité suffisante d'acétate d'éthyle; on isole ainsi un solide blanc.

PF=115-116°C. Rendement=15,1%

IR: $\nu\text{CO}_2=1635 \text{ cm}^{-1}$.

Stade 2:

(-)-(Méthyl-1-indolyl-3)-2-hexylamine ($C_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{PM}=230,35$).

On alcalinise 6,7g (0,0175 mole) de composé du stade 1 par une solution aqueuse de soude 2N; on extrait le mélange par l'éther (2 x 25cm³), on séche l'extrait éthéré sur sulfate de sodium, on filtre puis on évapore le solvant; on isole ainsi une huile incolore.

Rendement=96,8%.

L'excès énanthiomérique (e.e.) est mesuré par analyse H.P.L.C. du produit de condensation avec le (S)-(-)-α-méthylbenzylisocyanate selon le procédé décrit au stade 4 de l'exemple 1: e.e.=98%.

$[\alpha]_D^{20}=-9,7^\circ$ (c=3,5; CH₂Cl₂).

IR: $\nu\text{NH}=3369$ et 3297 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃): 0,5-2,2(M,3H); 1-2(M,6H); 1,1(s,2H); 2,85(qs,3H); 3,6(s,3H); 6,7(s,1H); 6,8-7,6(M,4H).

Stade 3:

(-)-N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]urée (composé n°53).

Préparée à partir du composé du stade 2, par le procédé décrit au stade 4 de l'exemple 1 en remplaçant l'hexane par le diisopropyléther.

PF=138-142°C (diisopropyléther-acétate d'éthyle:3-1).

Rendement=86,7%

e.e.=98%.

$[\alpha]_D^{20}=-23^\circ$ (c=3; CHCl₃).

IR: $\nu\text{NH}=3383$ et 3279 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃): 0,5-2,2(M,21H); 2,4-3,5(M,5H); 3,55(s,3H); 4(large,1H); 5,7(s,1H); 6,4(s,1H); 6,6-7,6(M,7H).

Analyse centésimale ($C_{28}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O-PM}=433,64$):

35

40

	C	H	N
%calculé	77,55	9,06	9,69
%trouvé	77,86	9,22	9,67

Exemple 10:

(+)-N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]urée (composé n°54, formule 1:R₁=1-

45

CH₃, R₂=R₃=R₄=H, -R=2,6-diisopropylphényle, Z=-(CH₂)_n-C(=O)(R₇)-R₈-(CH₂)_p- en position-3, n=p=0, R₇=n.C₄H₉, R₈=H - énanthiomère dextrogyre).

Stade 1:

50

(+)-Mandélate de (+)-(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexylamine ($C_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{PM}=382,50$).

On alcalinise les eaux mères obtenues au stade 1 de l'exemple 9 selon le procédé décrit au stade 2 du même exemple; l'amine isolée selon ce procédé est ensuite salifiée par l'acide (S)-(+)-mandélique selon le procédé décrit au stade 1 de l'exemple 9; on isole ainsi un solide qu'on recristallise successivement dans le mélange diisopropyléther-acétate d'éthyle:7-3 puis 2 fois dans l'acétate d'éthyle additionné de la quantité suffisante d'éther pour obtenir la séparation attendue.

On isole ainsi un solide blanc.

PF=112-114°C. Rendement=29,5%.

IR: $\nu\text{CO}_2=1635\text{cm}^{-1}$.

Stade 2:

- 5 (+)-(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexylamine ($C_{15}H_{22}N_2$ -PM=230,35).
 Préparé à partir du composé du stade 1 selon le procédé décrit au stade 2 de l'exemple 9.
 On isole ainsi une huile incolore.
 Rendement=99,3%.
 L'excès énantiomérique (e.e.) est mesuré par analyse H.P.L.C. du produit de condensation avec le (S)-(-)- α -méthylbenzylisocyanate obtenu par le procédé décrit au stade 3 de l'exemple 9: e.e.=99,6%.
 10 $[\alpha]_D^{20}=+10,3^\circ$ ($c=3,5$; CH_2Cl_2).
 IR: $\nu\text{NH}_2=3373$ et 3297 cm^{-1} .
 RMN (CDCl_3): 0,6-1(M,3H); 1-2(M,6H); 1,4(s,2H); 2,9(qs,3H); 3,6(s,3H); 6,75(s,1H); 6,8-7,7(m,4H).

15 Stade 3:

- (+)-N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]urée (composé n°54).
 Préparé à partir du composé du stade 2 par le procédé décrit au stade 4 de l'exemple 1 en utilisant le diisopropyléther à la place de l'hexane.
 20 On isole ainsi un solide blanc.
 PF=132-140°C (diisopropyléther-acétate d'éthyle:3-1).
 e.e.=99,6%.
 $[\alpha]_D^{20}=+23,6^\circ$ ($c=3$; CHCl_3).
 IR: $\nu\text{NH}=3383$ et 3278cm^{-1} ; $\nu\text{CO}=1644\text{cm}^{-1}$.
 25 RMN (CDCl_3): 0,5-2,2(M,21H); 2,4-3,5(M,5H); 3,55(s,3H); 4(large,1H); 5,7(s,1H); 6,4(s,1H); 6,6-7,6(M,7H).
 Analyse centésimale ($C_{28}H_{39}N_3O$ -PM=433,64):

		C	H	N
30	%calculé	77,55	9,06	9,69
	%trouvé	77,53	9,10	9,82

Exemple 11:

- 35 Composés intermédiaires de formule générale 6 dans laquelle, $Z=-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{R}_7\text{R}_8)-(\text{CH}_2)_p-$ en position -3, $n=p=0$, et $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{H}$ (tableau n°4):

40

45

50

55

Tableau n°4

	composé n°	R ₁	R ₃	PF°C PE/mm
5	55	1-CH ₂ C ₆ H ₅	H	89-90
10	56	1-Et	H	huile
15	57	1-Me	5-Me	huile
20	58	1-iPr	H	59-61
25	59	1-allyl	H	145-150/0,2
30	60	1-C ₆ H ₅	H	huile
	61	1-n. C ₇ H ₁₅	H	huile
	62	1-n. C ₄ H ₉	H	huile
	63	1-DMAE	H	huile
	64	1-(4F-Bn)	H	94-96
	65	1-Me	5-MeO	104-106
	66	1-(pyr-3-CH ₂)	H	88-90

Exemple 12:

35 Composés intermédiaires de formule générale 6 dans laquelle, Z=-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p- en position -3, n=p=0, et R₂=R₄=H (tableau n°5):

Tableau n°5

	composé n°	R ₁	R ₃	R ₇	R ₈	PF°C
40	67	1-Me	H	iPr	H	80-81
45	68	1-Me	H	Me	H	61-64
50	69	1-CH ₂ C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -		144-146

Tableau n°5 (suite)

	composé n°	R ₁	R ₃	R ₇	R ₈	PF°C
5	70	1-Et	H	-(CH ₂) ₄ -		76-78
10	71	1-Me	H	Et	H	huile
15	72	1-Me	5-Me	-(CH ₂) ₄ -		amorphe
20	73	1-Me	H	-(CH ₂) ₅ -		128-130
25	74	1-Me	H	Et	Et	58-60
30	75	1-Me	H	Me	Me	44-46
35	76	1-iPr	H	-(CH ₂) ₄ -		69-71
40	77	1-allyl	H	-(CH ₂) ₄ -		58-60
45	78	1-Me	H	allyl	allyl	76-79
50	79	1-C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -		huile
	80	1-Me	H	-(CH ₂) ₃ -		98-100
	81	1-Me	H	n.C ₄ H ₉	n.C ₄ H ₉	73-75
	82	1-Me	H	allyl	H	60-62
	83	1-n.C ₇ H ₁₅	H	-(CH ₂) ₄ -		huile
	84	1-n.C ₄ H ₉	H	-(CH ₂) ₄ -		huile
	85	1-Me	H	n.C ₄ H ₉	H	63-66
	86	1-Me	H	n.C ₇ H ₁₅	H	43-45
	87	1-Me	H	-(CH ₂) ₆ -		99-101
	88	1-Me	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		178-180
	89	1-DMAE	H	-(CH ₂) ₄ -		56-58
	90	1-(4F-Bn)	H	-(CH ₂) ₄ -		79-81
	91	1-Me	5-MeO	-(CH ₂) ₄ -		100-101
	92	1-Me	H	DMAE	H	huile

Tableau n°5 (suite et fin)

composé n°	R ₁	R ₃	R ₇	R ₈	PF°C
93	1-Me	H		H	huile
94	1-(pyr-3-CH ₂)	H	- (CH ₂) ₄ -		130-132

Exemple 13:

Composés intermédiaires de formule générale 6 dans laquelle, Z=-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p, n=p=0, R₁=1-Me, R₃=R₄=H et R₇-R₈=-(CH₂)₄- (tableau n°6):

Tableau n°6

composé n°	R ₂	position de Z	PF°C
95	2-Me	3	amorphe
96	2-C ₆ H ₅	3	150-152
97	3-Me	2	135-137

Exemple 14.

Composés intermédiaires de formule générale 5 dans laquelle, Z=-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p, n=p=0, R₁=1-Me, R₃=R₄=H et R₇-R₈=-(CH₂)₄- (tableau n°7):

Tableau n°7

composé n°	R ₂	position de Z	PF°C	vNH ₂ (cm ⁻¹)
98	2-Me	3	amorphe	3370
99	2-C ₆ H ₅	3	150-152	3380
100	3-Me	2	135-137	3377

Exemple 15:

Composés intermédiaires de formule générale 5 dans laquelle, Z=-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p- en position -3, n=p=0 et R₂=R₄=H (tableau n°8):

Tableau n°8

composé n°	R ₁	R ₃	R ₇	R ₈	PF°C	$\nu\text{NH}_2(\text{cm}^{-1})$
101	1-Me	H	iPr	H	huile	3380, 3300
102	1-Me	H	Me	H	huile	3380
103	1-CH ₂ C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -		huile	3360
104	1-Et	H	-(CH ₂) ₄ -		huile	3374
105	1-Me	H	Et	H	huile	3380
106	1-Me	S-Me	-(CH ₂) ₄ -		huile	3370
107	1-Me	H	-(CH ₂) ₅ -		huile	3376
108	1-Me	H	Et	Et	huile	3286
109	1-Me	H	Me	Me	huile	3380, 3300
110	1-iPr	H	-(CH ₂) ₄ -		huile	3377
111	1-allyl	H	-(CH ₂) ₄ -		huile	3360
112	1-Me	H	allyl	allyl	huile	3390
113	1-C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -		huile	3360
114	1-Me	H	-(CH ₂) ₃ -		huile	3380

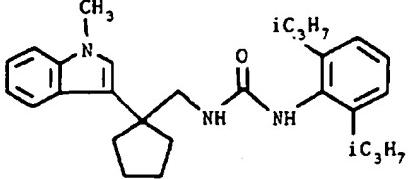
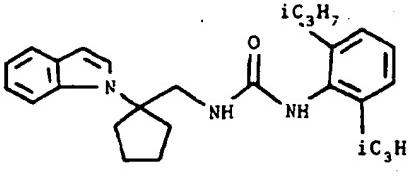
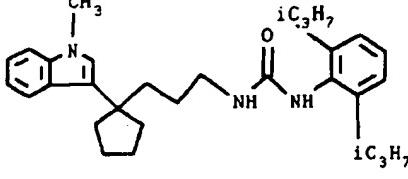
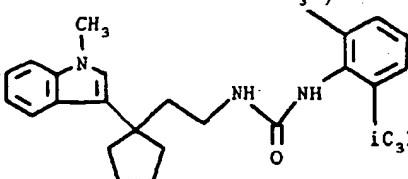
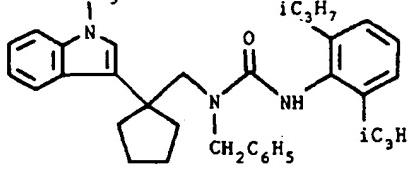
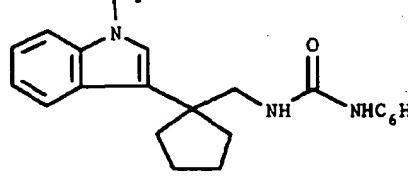
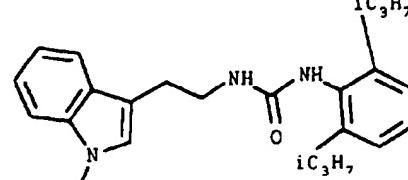
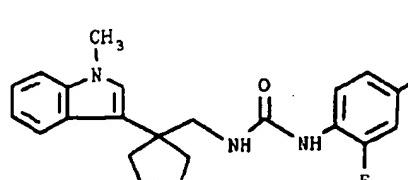
35

40

45

50

55

5		
10	composé n°1	
15		
20		
25	composé n°3	composé n°4
30		
35		
40	composé n°5	composé n°6
45		
50	composé n°7	composé n°8

5

10

15

20

25

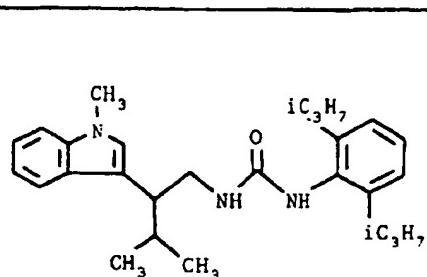
30

35

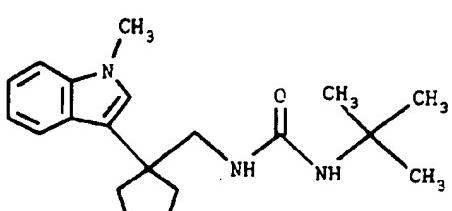
40

45

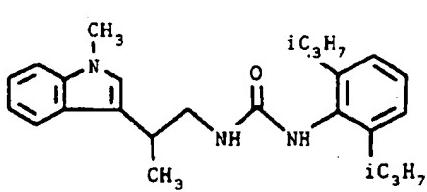
50



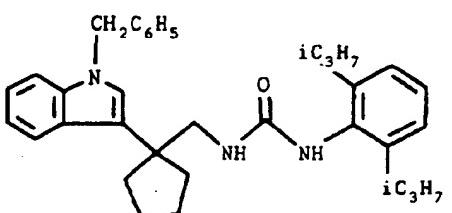
composé n°9



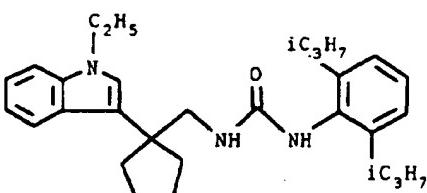
composé n°10



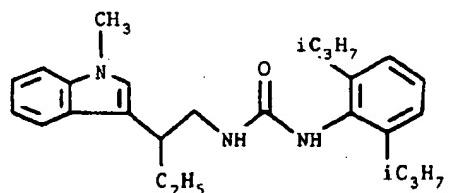
composé n°11



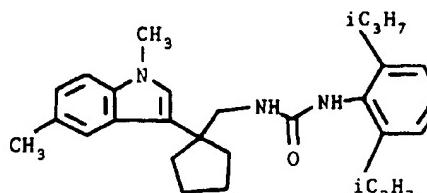
composé n°12



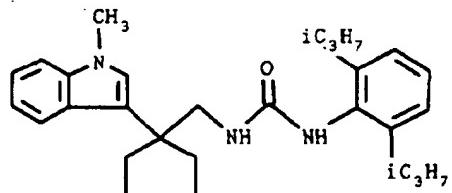
composé n°13



composé n°14



composé n°15

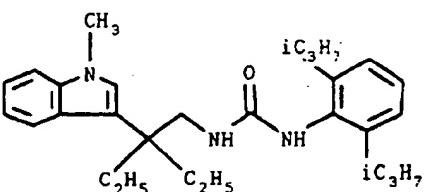


composé n°16

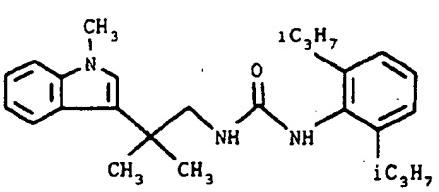
5

10

15



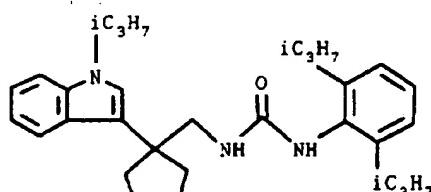
composé n°17



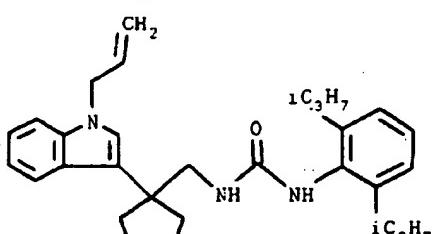
composé n°18

20

25



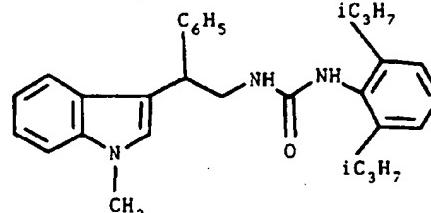
composé n°19



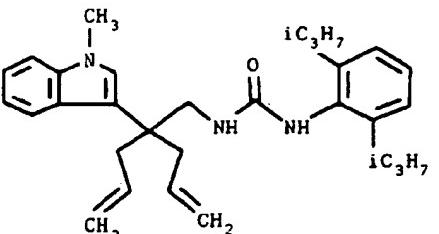
composé n°20

30

35



composé n°21

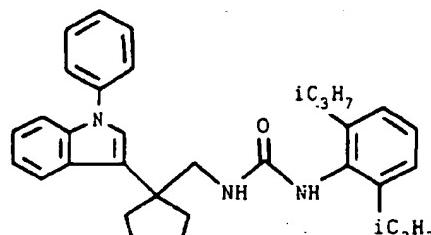


composé n°22

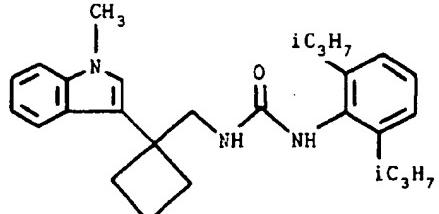
40

45

50

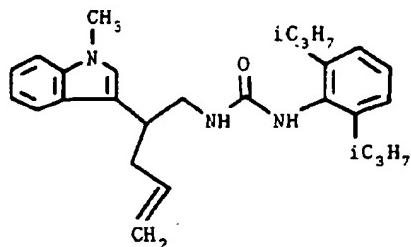
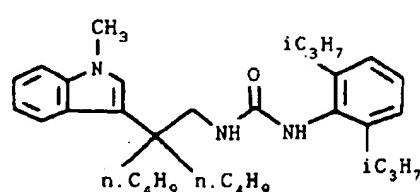


composé n°23

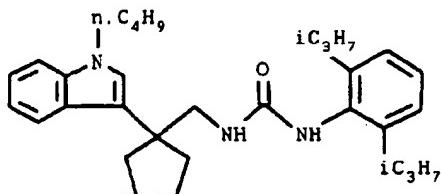
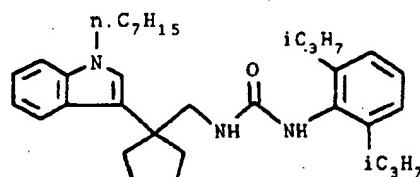


composé n°24

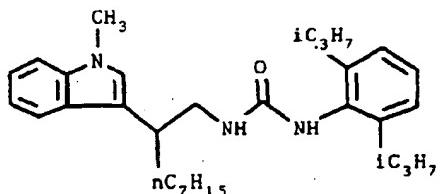
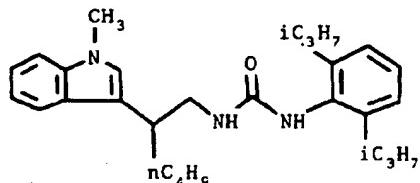
5



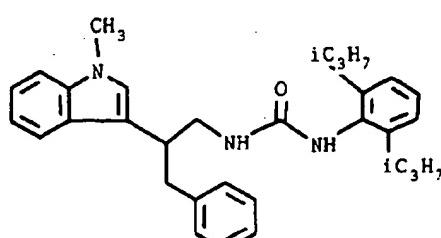
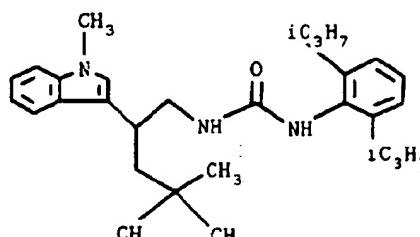
20



30



40



55

5

10

15

20

25

30

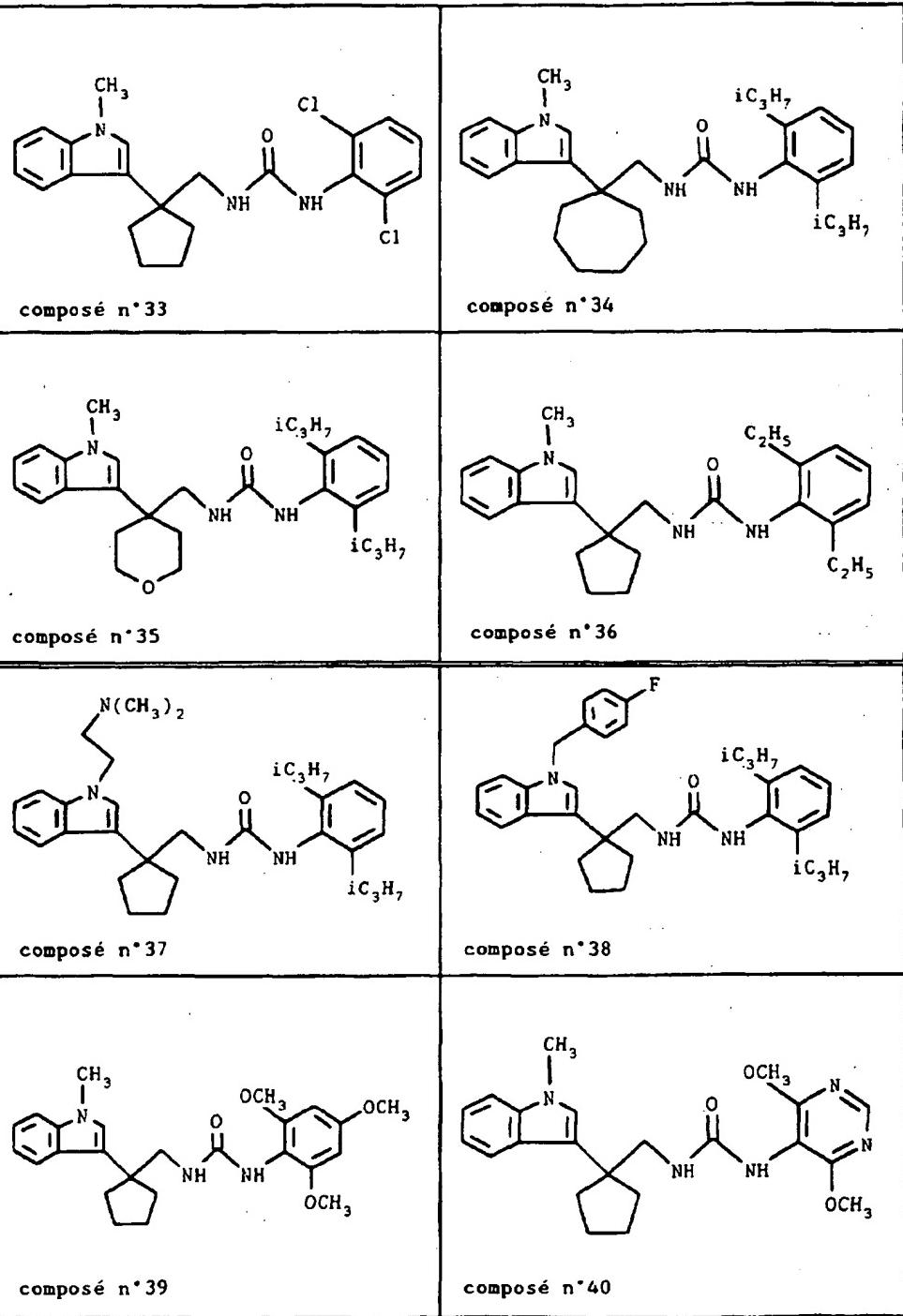
35

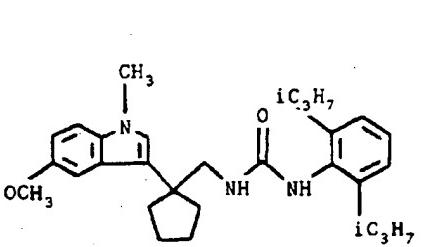
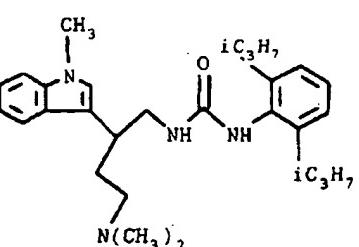
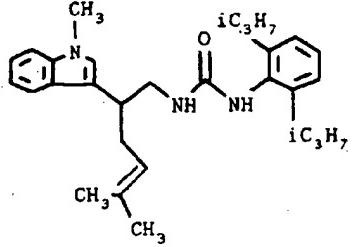
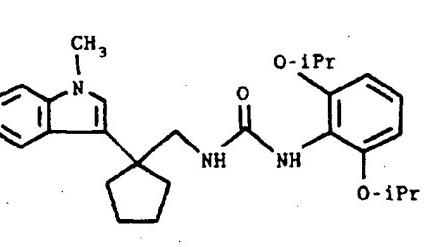
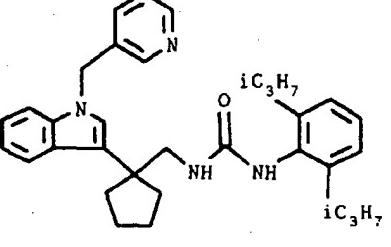
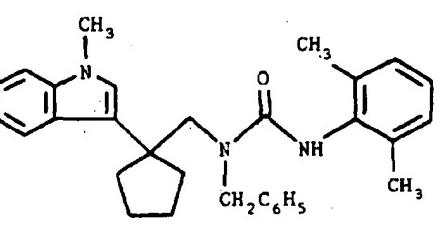
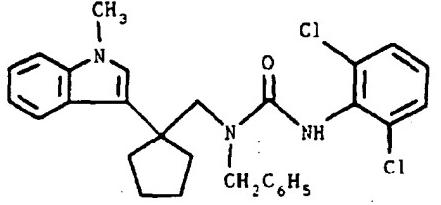
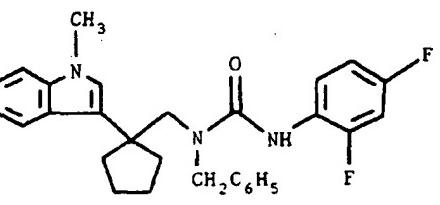
40

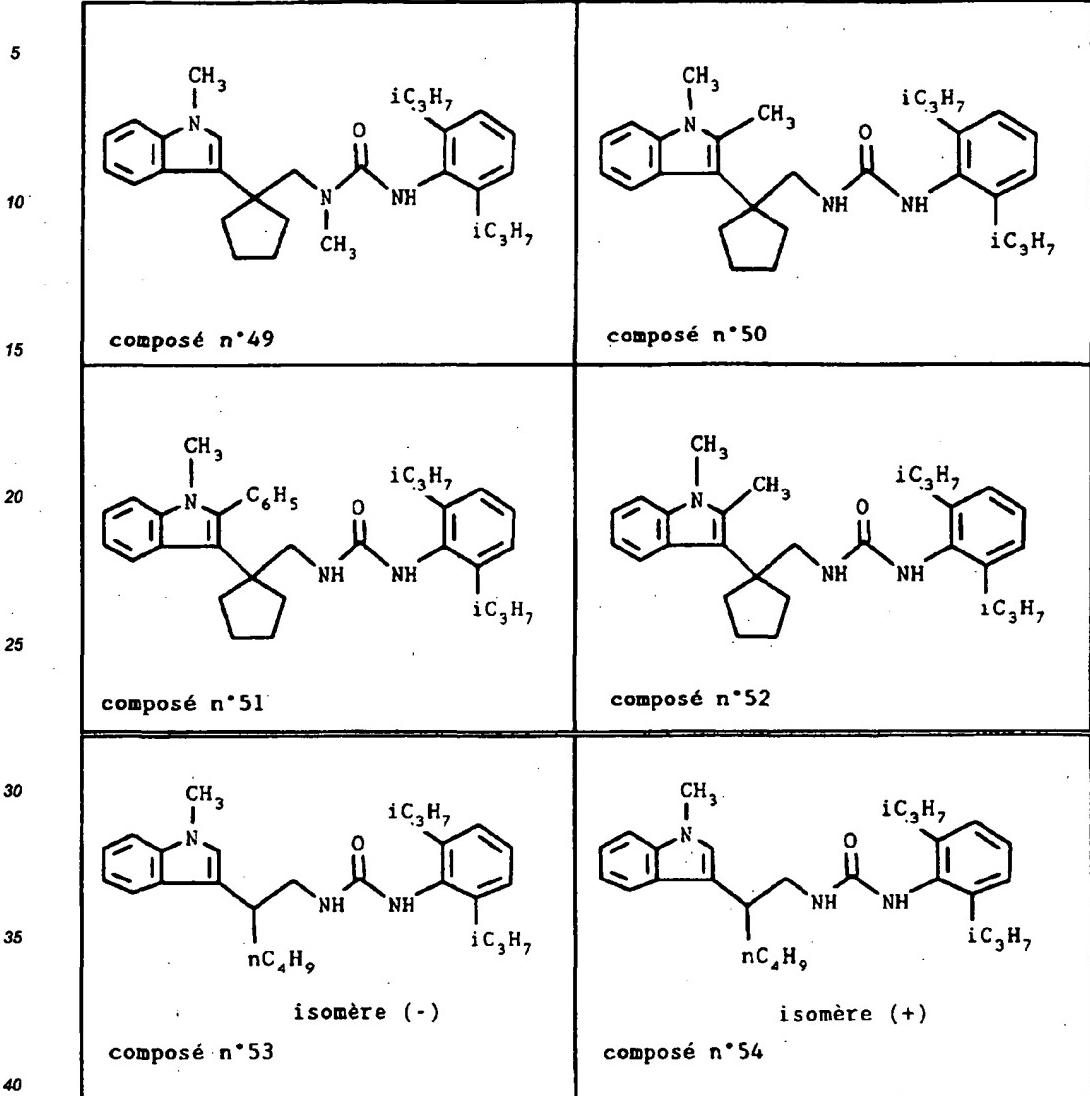
45

50

55



5		
10	composé n°41	composé n°42
15		
20		
25	composé n°43	composé n°44
30		
35		
40	composé n°45	composé n°46
45		
50	composé n°47	composé n°48



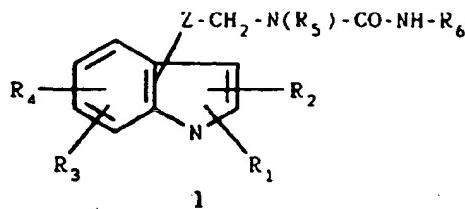
45

50

55

Revendications

- Nouveaux dérivés de l'indole de formule générale 1 suivante



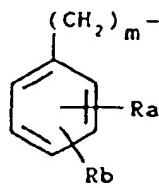
10 dans laquelle :

R₁ et R₂ qui peuvent être situés en position -1, -2 ou -3 du cycle de l'indole, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire de 1 à 12 atomes de carbone ou ramifié de 3 à 5 atomes de carbone, des radicaux alcényle en C₃-C₆, cycloalkyle en C₃-C₈, N(alkyl en C₁-C₅) amino(alkyle en C₁-C₅) ou N,N-(dialkyl en C₁-C₅) amino(alkyle en C₁-C₅) ou l'un des substituants R₁ ou R₂ représente un radical pyridyl-2 (-3 ou -4) méthyle et l'autre un atome d'hydrogène, étant entendu que lorsque l'atome d'azote du cycle indolique n'est substitué par aucun des groupes R₁, R₂ ou -Z-CH₂-N(R₅)CONHR₆, il est substitué par un atome d'hydrogène,

15 R₃ et R₄ qui peuvent être situés en position -4, -5, -6 ou -7 du cycle de l'indole, représentent indépendamment des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅ ou alkylthio en C₁-C₅, ou l'un des substituants R₃ ou R₄ désigne un atome d'hydrogène et l'autre des radicaux trifluorométhyle, nitro, N-(alkyl en C₁-C₅) amino ou N,N-(dialkyl en C₁-C₅) amino,

20 ou trois des substituants R₁, R₂, R₃ ou R₄ ont les significations qui viennent d'être définies et le quatrième représente un radical de formule 2 suivante:

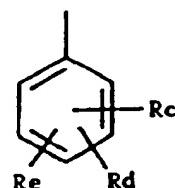
25



35 dans laquelle m peut prendre les valeurs 0, 1 ou 2 et les substituants Ra et Rb désignent indépendamment des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅ ou alkylthio en C₁-C₅,

40 R₅ désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire de 1 à 12 atomes de carbone ou ramifié de 3 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle en C₃-C₈ ou un radical de formule 2, dans laquelle m a la valeur 1 et Ra et Rb ont les significations définies précédemment, R₆ désigne un radical alkyle en C₁-C₅ ou un radical de formule 3 suivante,

45



55 dans laquelle Rc, Rd et Re désignent indépendamment des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅ ou alkylthio en C₁-C₅, ou deux des substituants Rc, Rd et Re peuvent avoir les significations qui viennent d'être définies et le troisième représente un radical trifluorométhyle,

R₆ peut aussi désigner les radicaux naphtyl-1 ou -2 ou un radical hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons et à un

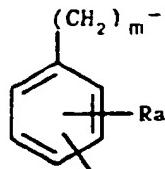
ou deux hétéroatomes éventuellement fusionné avec un cycle benzénique et le cas échéant substitués par un à trois atomes d'halogène ou radicaux alkyle en C₁-C₅ ou alcoxy en C₁-C₅, Z, qui peut être relié aux sommets -1, -2, -3, -4, -5, -6 ou -7 du cycle de l'indole, désigne les biradicaux de formules : -CH=CH-C(R₇R₈)_n ou -(CH₂)_nC(R₇R₈)-(CH₂)_p dans lesquelles, n et p désignent deux nombres entiers pouvant prendre les valeurs 0, 1 et 2 à condition que leur somme (n+p) soit inférieure ou égale à 2.

R₇ et R₈ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire de 1 à 12 atomes de carbone ou ramifié de 3 à 5 atomes de carbone, des radicaux alcényle en C₃-C₆, cycloalkyle en C₃-C₈, N(alkyl en C₁-C₅) amino, N,N-(dialkyl en C₁-C₅) amino, N(alkyl en C₁-C₅) amino (alkyle en C₁-C₅) ou N,N-(dialkylen C₁-C₅) amino (alkyle en C₁-C₅) ou un groupe de formule 2, dans laquelle m peut prendre les valeurs 0 ou 1 et Ra et Rb ont les significations définies précédemment,

R₇ et R₈ peuvent aussi former ensemble une chaîne polyméthylène : -(CH₂)_q- dans laquelle q peut prendre les valeurs 3 à 8 et susceptible le cas échéant, lorsque q est supérieur ou égal à 5, de contenir une double liaison,

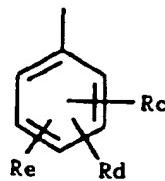
R₇ et R₈ peuvent aussi former ensemble les chaînes : -CH₂-O-(CH₂)₂- , -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- , -CH₂-S-(CH₂)₂- , -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂- , -CH₂-N(R₉)-(CH₂)₂- ou -(CH₂)₂-N(R₉)-(CH₂)₂- , R₅, R₇ et R₈ peuvent aussi, lorsqu'ils représentent un radical cycloalkyle en C₃-C₈, contenir une double liaison, et R₉ représente un radical alkyle en C₁-C₅.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que les substituants R₃ et R₄ représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle en C₁-C₅, N-(alkyl en C₁-C₅) amino, N,N-(dialkyl en C₁-C₅) amino ou alkoxy en C₁-C₅, R₅ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire en C₁-C₁₂ ou un groupe de formule 2 suivante,



dans laquelle,

35 m = 1 et les substituants Ra et Rb désignent indépendamment des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅ ou alkylthio en C₁-C₅ et R₆ désigne un groupe de formule 3.

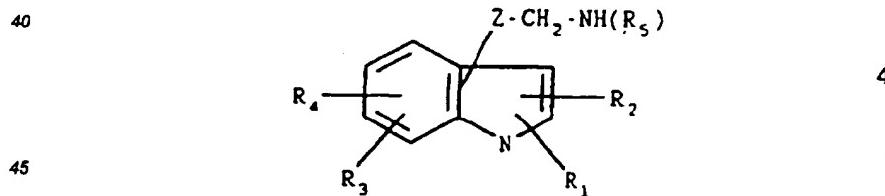


dans laquelle Rc, Rd et Re désignent indépendamment des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅ ou alkylthio en C₁-C₅ ou deux des substituants Rc, Rd et Re peuvent avoir les significations qui viennent d'être définies et le troisième représente un radical trifluorométhyle.

- 50 3. Composés selon la revendication 1, choisis parmi les composés suivants :
- N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-[(Indolyl-1)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentyl]-3-propyl]urée, N1-[(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentyl]-2-éthyl]urée, N1-Benzyl-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N1-phényl-urée, N1-[(Indolyl-3)-2-éthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)-urée, N1-(Difluoro-2,4-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[méthyl-3-(méthyl-1-indolyl-3)-2-butyl]urée, N1-tert.Butyl-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylmé-

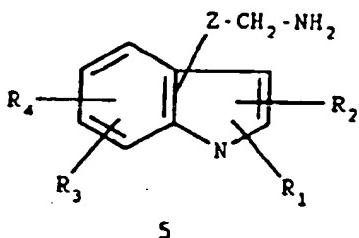
urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-propyl]urée, N1-[(Benzyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-[(Ethyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(diméthyl-1,5-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclohexylméthyl]urée, N1-[Ethyl-2-(méthyl-1-indolyl-3)-2-butyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[méthyl-2-(méthyl-1-indolyl-3)-2-propyl]urée, N1-[(Isopropyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-[(Allyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-phényl-2-éthyl]urée, N1-[Allyl-2-(méthyl-1-indolyl-3)-2-pentén-4-yl]-N2-(Diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(phényl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclobutylméthyl]urée, N1-[Butyl-2-(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-pentén-4-yl]urée, N1-[(Heptyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-[(Butyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-nonyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(diméthyl-4,4-(méthyl-1-indolyl-3)-2-penty)]urée, N1-Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-phényl-3-propyl]urée, N1-Dichloro-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cycloheptylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-tetrahydropyranyl-4-méthyl]urée, N1-(Diéthyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(diméthylamino-2-éthyl)-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-[(Fluoro-4-benzyl)-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Triméthoxy-2,4,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diméthoxy-4,6-pyrimidinyl-5)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthoxy-5-méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[diméthylamino-4-(méthyl-1-indolyl-3)-2-butyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-5-(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexén-4-yl)]urée, N1-(Diisopropropoxy-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(pyridyl-3-méthyl)-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-Benzyl-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diméthyl-2,6-phényl)urée, N1-Benzyl-N2-(dichloro-2,6-phényl)-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-Benzyl-N2-difluoro-2,4-phényl)-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N2-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N1-méthyl-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(diméthyl-1,2-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-phényle-2-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(diméthyl-1,3-indolyl-2)-1-cyclopentylméthyl]urée, (-)-N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]urée, (+)-N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]urée.

- 4. Procédé de préparation des composés de formule 1 tels que définis à la revendication 1, comprenant la réaction d'un composé de formule générale 4**



avec le phosgène et une amine R_6NH_2 , ou avec un isocyanate R_6NCO ou bien avec un trichloroacétamide $CCl_3-CO-NHR_6$.

- 50 5. Procédé selon la revendication 4, comprenant la réaction d'un composé de formule générale 5

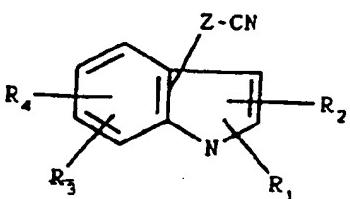


10

avec un composé halogène $R_5\text{-}X$ ou bien avec un aldéhyde $R_{10}\text{-CHO}$ ou un chlorure d'acide $R_{10}\text{-COCl}$ ou un anhydride d'acide $(R_{10}\text{CO})_2\text{O}$ suivie de la réduction de l'imine ou de l'amide formé, pour obtenir un composé de formule 4.

15

6. Procédé selon la revendication 5, comprenant la réduction d'un nitrile de formule 6,

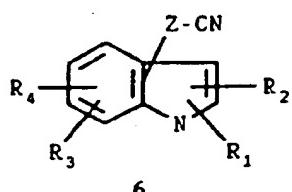


25

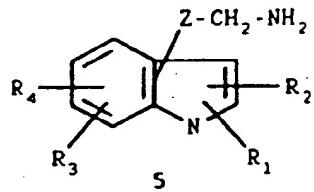
pour obtenir un composé de formule 5.

7. Composés intermédiaires pour la préparation des composés de formule générale 1 tels que définis à la revendication 1, représentés par les formules générales 4, 5 et 6 suivantes

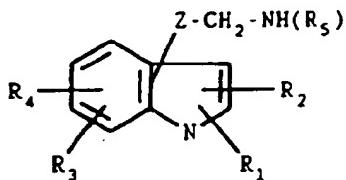
30



35



40



45

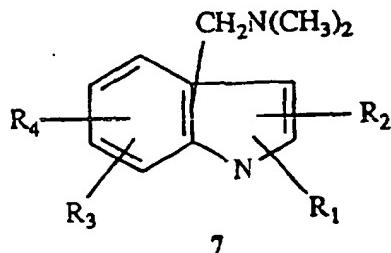
formules dans lesquelles R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et Z ont la signification donnée à la revendication 1.

50

8. Procédé de préparation des composés de formule générale 6 pour lesquels Z représente un biradical de formule $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(R_7\text{R}_8)\text{-}(\text{CH}_2)_p-$ dans laquelle $n = p = 0$ et R_7 et R_8 sont tels que définis dans la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on effectue les étapes a) ou b) suivantes :

- a) on alkyle par l'iode de méthyle un N,N-diméthylaminométhyl-indole de formule générale 7 :

55



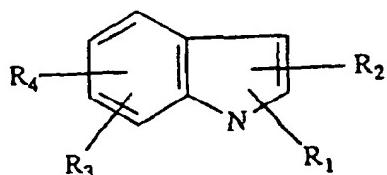
10

où R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1, le produit obtenu est alors traité par KCN ou NaCN,

b) on N-alkyle par le chloroacétonitrile un composé de formule générale 8 :

15

20



25

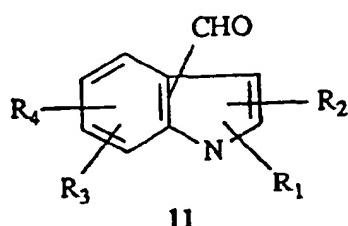
où R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus, puis, le cas échéant, on effectue une mono ou di C-alkylation des composés obtenus dans les étapes a) ou b) avec un halogénure.

30

9. Procédé de préparation des composés de formule générale 6 pour lesquels Z représente un biradical de formule -CH=CH-C(R₇R₈) ou -C(R₇R₈)-CH=CH-, dans lesquelles R₇ et R₈ sont tels que définis dans la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir respectivement, un composé de formule 11 :

35

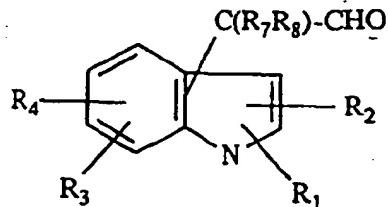
40



ou un composé de formule 14 :

45

50



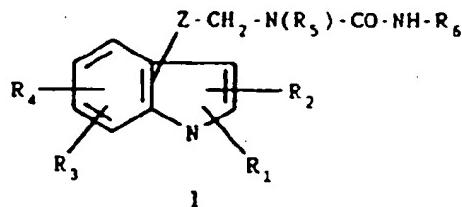
55

dans lesquelles R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1, avec un phosphonate ou un cyanoalkylenetriphénylphosphorane.

10. Procédé de préparation des composés de formule générale 6 pour lesquels Z représente un biradical de formule $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{R}_7\text{R}_8)-(\text{CH}_2)_p-$ dans laquelle R₇ et R₈ sont tels que définis dans la revendication 1, et soit n = 0 et p = 1, soit p = 0 et n = 1, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'on réduit par le borohydride un composé de formule 11 ou de formule 14, tels que définis dans la revendication 7, on transforme le produit ainsi obtenu en son chlorure correspondant par action du chlorure de thionyle, puis on fait réagir ledit chlorure avec un nitrile en présence d'une base.
11. Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles comportent une quantité efficace d'au moins un composé de formule 1 tel que défini à la revendication 1 en mélange avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
12. Médicaments, notamment à activités hypolipidémiantes, anti-athéroscléreuse et anti-diabétique, selon la revendication 11, sous forme d'unité de dosage dans laquelle chaque unité de dosage contient de 10 à 500 mg de principe actif en mélange avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
13. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les hyperglycémies.
14. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des hyperlipidémies.
15. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 Pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'athérosclérose.

Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES

1. Procédé de préparation de nouveaux dérivés de l'indole de formule générale 1 suivante



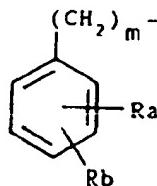
dans laquelle :

R₁ et R₂ qui peuvent être situés en position -1, -2 ou -3 du cycle de l'indole, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire de 1 à 12 atomes de carbone ou ramifié de 3 à 5 atomes de carbone, des radicaux alcényle en C₃-C₆, cycloalkyle en C₃-C₈, N-(alkyl en C₁-C₅) amino(alkyle en C₁-C₅) ou N,N-(dialkyl en C₁-C₅) amino(alkyle en C₁-C₅) ou l'un des substituants R₁ ou R₂ représente un radical pyridyl-2 (-3 ou -4) méthyle et l'autre un atome d'hydrogène, étant entendu que lorsque l'atome d'azote du cycle indolique n'est substitué par aucun des groupes R₁, R₂ ou -Z-CH₂-N(R₅)CONHR₆, il est substitué par un atome d'hydrogène,

R₃ et R₄ qui peuvent être situés en position -4, -5, -6 ou -7 du cycle de l'indole, représentent indépendamment des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅ ou alkylthio en C₁-C₅, ou l'un des substituants R₃ ou R₄ désigne un atome d'hydrogène et l'autre des radicaux trifluorométhyle, nitro, N-(alkyl en C₁-C₅) amino ou N,N-(dialkyl en C₁-C₅) amino,

ou trois des substituants R₁, R₂, R₃ ou R₄ ont les significations qui viennent d'être définies et le quatrième représente un radical de formule 2 suivante:

5



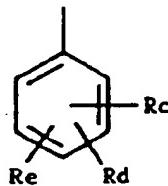
2

10

dans laquelle m peut prendre les valeurs 0, 1 ou 2 et les substituants Ra et Rb désignent indépendamment des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅ ou alkylthio en C₁-C₅, R₆ désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire de 1 à 12 atomes de carbone ou ramifié de 3 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle en C₃-C₈ ou un radical de formule 2, dans laquelle m a la valeur 1 et Ra et Rb ont les significations définies précédemment, R₆ désigne un radical alkyle en C₁-C₅ ou un radical de formule 3 suivante,

15

20



3

25

30

dans laquelle Rc, Rd et Re désignent indépendamment des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle en C₁-C₅, alkoxy en C₁-C₅ ou alkylthio en C₁-C₅, ou deux des substituants Rc, Rd et Re peuvent avoir les significations qui viennent d'être définies et le troisième représente un radical trifluorométhyle,

35

R₆ peut aussi désigner les radicaux naphtyl-1 ou -2 ou un radical hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons et à un ou deux hétéroatomes éventuellement fusionné avec un cycle benzénique et le cas échéant substitués par un à trois atomes d'halogène ou radicaux alkyle en C₁-C₅ ou alcoxy en C₁-C₅, Z, qui peut être relié aux sommets -1, -2, -3, -4, -5, -6 ou -7 du cycle de l'indole, désigne les biradicaux de formules : -CH=CH-C(R₇R₈)- ou -(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p- dans lesquelles, n et p désignent deux nombres entiers pouvant prendre les valeurs 0, 1 et 2 à condition que leur somme (n+p) soit inférieure ou égale à 2,

40

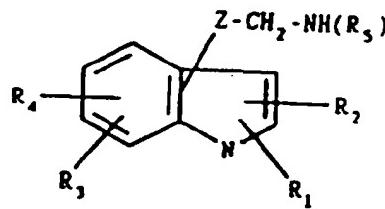
R₇ et R₈ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire de 1 à 12 atomes de carbone ou ramifié de 3 à 5 atomes de carbone, des radicaux alcényle en C₃-C₈, cycloalkyle en C₃-C₈, N-(alkyl en C₁-C₅) amino, N,N-(dialkyl en C₁-C₅) amino, N(alkyl en C₁-C₅) amino (alkyle en C₁-C₅) ou N,N-(dialkyl en C₁-C₅) amino (alkyle en C₁-C₅) ou un groupe de formule 2, dans laquelle m peut prendre les valeurs 0 ou 1 et Ra et Rb ont les significations définies précédemment, R₇ et R₈ peuvent aussi former ensemble une chaîne polyméthylène : -(CH₂)_q- dans laquelle q peut prendre les valeurs 3 à 8 et susceptible le cas échéant, lorsque q est supérieur ou égal à 5, de contenir une double liaison,

45

R₇ et R₈ peuvent aussi former ensemble les chaînes : -CH₂-O-(CH₂)₂- , -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- , -CH₂-S-(CH₂)₂- , -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂- , -CH₂-N(R₉)-(CH₂)₂- ou -(CH₂)₂-N(R₉)-(CH₂)₂- , R₅, R₇ et R₈ peuvent aussi, lorsqu'ils représentent un radical cycloalkyle en C₃-C₈, contenir une double liaison, et R₉ représente un radical alkyle en C₁-C₅, comprenant la réaction d'un composé de formule générale 4

50

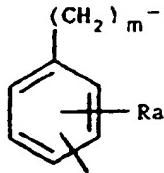
55



4

avec le phosgène et une amine R_6NH_2 , ou avec un isocyanate R_6NCO ou bien avec un trichloroacétamide $CCl_3-CO-NHR_6$.

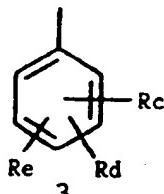
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les substituants R_3 et R_4 représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle en C_1-C_5 , N-(alkyl en C_1-C_5) amino, N,N-(dialkyl en C_1-C_5) amino ou alkoxy en C_1-C_5 , R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire en C_1-C_{12} ou un groupe de formule 2 suivante,



2

dans laquelle,

$m = 1$ et les substituants Ra et Rb désignent indépendamment des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle en C_1-C_5 , alkoxy en C_1-C_5 ou alkylthio en C_1-C_5 et R_6 désigne un groupe de formule 3,



3

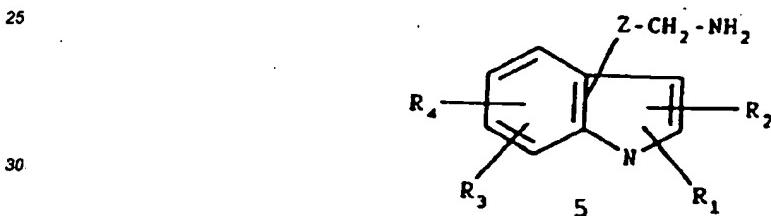
dans laquelle Rc, Rd et Re désignent indépendamment des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des radicaux alkyle en C_1-C_5 , alkoxy en C_1-C_5 ou alkylthio en C_1-C_5 ou deux des substituants Rc, Rd et Re peuvent avoir les significations qui viennent d'être définies et le troisième représente un radical tri fluorométhyle.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare un composé choisi parmi les composés suivants:

N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-[(Indolyl-1)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentyl]-3-propyl]urée, N1-[(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentyl]-2-éthyl]urée, N1-Benzyl-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, -N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N1-phényl-urée, N1-[(Indolyl-3)-2-éthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)-urée, N1-(Difluoro-2,4-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[méthyl-3-(méthyl-1-indolyl-3)-2-butyl]urée, N1-tert.Butyl-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-propyl]urée, N1-[(Benzyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-propyl]urée, N1-[(Ethyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(diméthyl-1,5-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclohexylméthyl]urée, N1-[Ethyl-2-(méthyl-1-indolyl-3)-2-butyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[méthyl-2-(méthyl-1-indolyl-3)-2-propyl]urée, N1-[(Isopropyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-[(Allyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-phényl-2-éthyl]urée, N1-[Allyl-2-(méthyl-1-indolyl-3)-2-pentén-4-yl]-N2-(Diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(phényl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclobutylméthyl]urée, N1-[Butyl-2-(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-pentén-4-yl]urée, N1-[(Heptyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-[(Butyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-

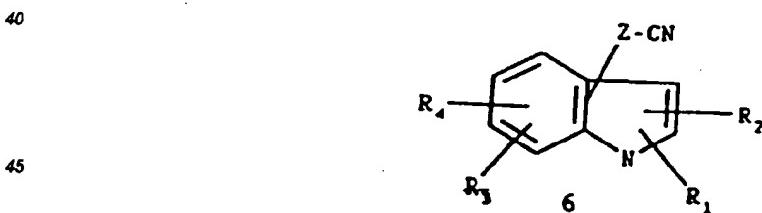
5 [(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-nonyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(diméthyl-4,4-(méthyl-1-indolyl-3)-2-pentyl]urée, N1-Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-phénol-3-propyl]urée, N1-Dichloro-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cycloheptylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-4-tétrahydropyranyl-4-méthyl]urée, N1-(Diéthyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-[[Fluoro-4-benzyl]-1-indolyl-3]-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diisopropyl-2,6-phényl)urée, N1-(Triméthoxy-2,4,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diméthoxy-4,6-pyrimidinyl-5)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthoxy-5-méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[diméthylamino-4-(méthyl-1-indolyl-3)-2-butyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexén-4-yl]urée, N1-(Diisopropoxy-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-Benzyl-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]-N2-(diméthyl-2,6-phényl)urée, N1-Benzyl-N2-(dichloro-2,6-phényl)-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-Benzyl-N2-difluoro-2,4-phényl)-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N2-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N1-méthyl-N1-[(méthyl-1-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-phénol-2-indolyl-3)-1-cyclopentylméthyl]urée, N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(diméthyl-1,3-indolyl-2)-1-cyclopentylméthyl]urée, (-)-N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]urée, (+)-N1-(Diisopropyl-2,6-phényl)-N2-[(méthyl-1-indolyl-3)-2-hexyl]urée.

4. Procédé selon la revendication 1, comprenant la réaction d'un composé de formule générale 5



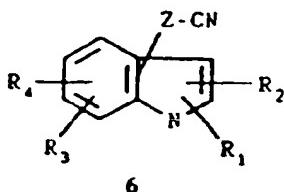
35 avec un composé halogéné R₅-X ou bien avec un aldéhyde R₁₀-CHO ou un chlorure d'acide R₁₀-COCl ou un anhydride d'acide (R₁₀CO)₂O suivie de la réduction de l'imine ou de l'amide formé, pour obtenir un composé de formule 4.

40 5. Procédé selon la revendication 4, comprenant la réduction d'un nitrile de formule 6,



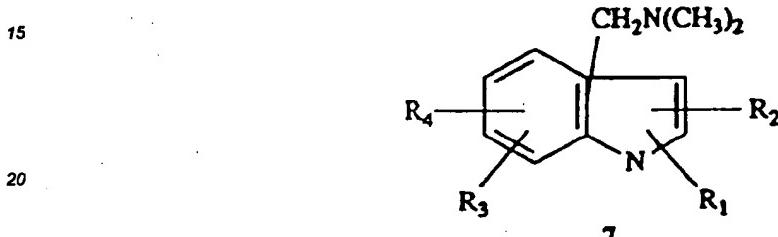
pour obtenir un composé de formule 5.

50 6. Procédé de préparation des composés de formule générale 6



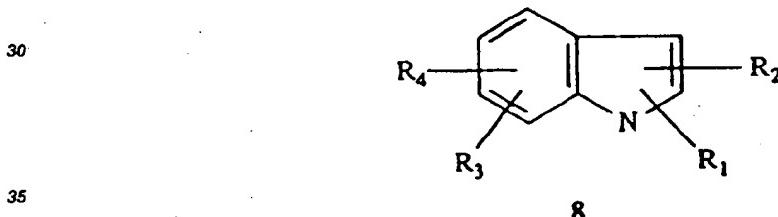
10 pour lesquels R₁, R₂, R₃ et R₄ ont la signification donnée à la revendication 1 et Z représente un biradical
de formule -(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p- dans laquelle n = p = O et R₇ et R₈ sont tels que définis dans la re-
vendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on effectue les étapes a) ou b) suivantes :

a) on alkyle par l'iodure de méthyle un N,N-diméthylaminométhyl-indole de formule générale 7



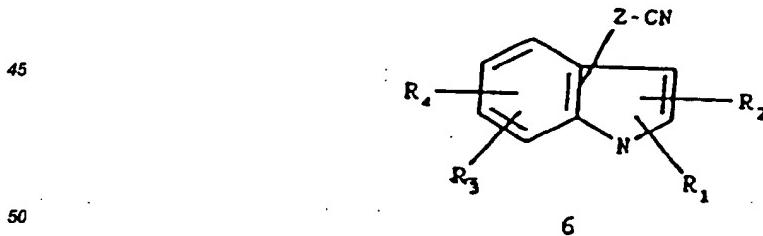
20 où R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1, le produit obtenu est alors traité par
KCN ou NaCN,

25 b) on N-alkyle par le chloroacetonitrile un composé de formule générale 8 :



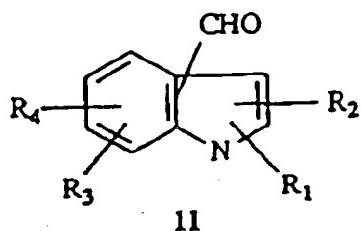
35 où R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus, puis, le cas échéant, on effectue une mono
ou di C-alkylation des composés obtenus dans les étapes a) ou b) avec un halogénure.

40 7. Procédé de préparation des composés de formule générale 6



50 pour lesquels R₁, R₂, R₃ et R₄ ont la signification donnée à la revendication 1 et Z représente un biradical
de formule -CH=CH-C(R₇R₈) ou -C(R₇R₈)-CH=CH-, dans lesquelles R₇ et R₈ sont tels que définis dans la
revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir respectivement, un composé de
formule 11 :

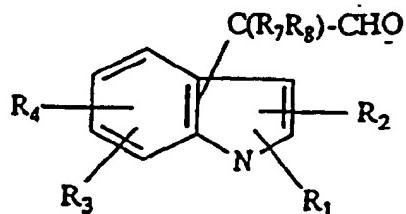
5



10 ou un composé de formule 14 :

15

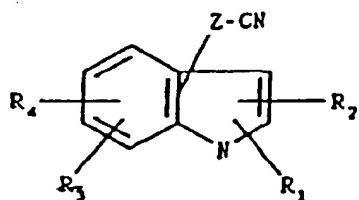
20

25 dans lesquelles R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1, avec un phosphonate ou un cyanoalkylénetriphénylphosphorane.

8. Procédé de préparation des composés de formule générale 6

30

35

40 pour lesquels R₁, R₂, R₃ et R₄ ont la signification donnée à la revendication 1 et Z représente un biradical de formule -(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p- dans laquelle R₇ et R₈ sont tels que définis dans la revendication 1, et soit n = 0 et p = 1, soit p = 0 et n = 1, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'on réduit par le borohydrure un composé de formule 11 ou de formule 14, tels que définis dans la revendication 7, on transforme le produit ainsi obtenu en son chlorure correspondant par action du chlorure de thionyle, puis on fait réagir ledit chlorure avec un nitrile en présence d'une base.

45

9. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique caractérisé en ce que l'on mélange une quantité efficace d'au moins un composé de formule 1 tel que défini à la revendication 1 avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

N° de la demande

EP 92 40 0764

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)						
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée							
A	EP-A-0 416 609 (ABBOTT LABORATORIES) * page 7, ligne 4-9; revendication 1 *	1, 11, 12	C07D209/14 C07D209/08 C07D209/16 C07D401/12 C07D401/06 A61K31/40						
A	EP-A-0 418 071 (PFIZER INC.) * page 1, ligne 1-5; revendication 1 *	1, 11, 12							
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)						
			C07D						
<p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Lieu de la recherche</td> <td style="width: 33%;">Date d'achèvement de la recherche</td> <td style="width: 33%;">Examinateur</td> </tr> <tr> <td>LA HAYE</td> <td>26 JUIN 1992</td> <td>VAN BIJLEN H.</td> </tr> </table>				Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	LA HAYE	26 JUIN 1992	VAN BIJLEN H.
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur							
LA HAYE	26 JUIN 1992	VAN BIJLEN H.							
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrêté-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant							